

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

**Wertigkeit der FDG PET/CT in der Primärtumorsuche
beim CUP-Syndrom**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Claudia Esther Haug

aus

Ulm a. d. Donau

Jahr 2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichtersteller: Prof. Dr. med. Reinhold Tiling

Mitberichtersteller: Priv. Doz. Dr. Barbara Mayer
Prof. Dr. H. J. Stemmler

Dekan: Prof. Dr. med. Dr.h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 10.07.2014

Meiner Familie

Wertigkeit der FDG PET/CT in der Primärtumorsuche beim CUP-Syndrom

Inhaltsübersicht

Meiner Familie	3
<u>Inhaltsübersicht</u>	4
1. Einleitung	7
1.1 Definition und Problematik des CUP-Syndroms	7
1.1.1 Epidemiologie	8
1.1.2 Klinisches Bild und Diagnostik	9
1.1.2.1 Metastasierungsmuster	9
1.1.3 Molekulare und genetische Veränderungen beim CUP-Syndrom	10
1.1.4 Histologische Subtypen	11
1.1.5 Therapie des CUP-Syndroms	12
2. Fragestellung	16
3. Studiendesign und Methodik	17
3.1 Studien- und Kollektivbeschreibung	17
3.2 Ablauf von Untersuchung und Befundung	19
3.3 Untersuchungsmodalitäten	21
3.3.1 technische Beschreibung der PET	22
3.3.2 technische Beschreibung der CT	26
3.3.3 die PET/CT- Fusion	32
3.4 Strahlenbelastung	35
3.5 Statistik	36
3.5.1 Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV	36
3.5.2 Signifikanzunterschiede nach McNemar	38
4. Studienergebnisse	40
4.1 Ergebnisse der jeweiligen Untersuchungsmodalität	40
4.1.1 Ergebnisse der CT-Untersuchung	40
4.1.2 Ergebnisse der PET-Untersuchung	43
4.1.3 Ergebnisse der PET/CT- Untersuchung	47
4.2 Vergleich von PET, CT und PET/CT	48
4.3 In Folgeuntersuchungen detektierte Primärtumoren	49
4.4 detektierte Metastasen bezogen auf Läsionsgebiete	50
4.4.1 ossäre Metastasen	50
4.4.2 pulmonale Metastasen	51
4.4.3 Lymphknotenmetastasen	51
4.4.3.1 zervikale Lymphknoten	51
4.4.3.2 axilläre Lymphknoten	51
4.4.3.3 sonstige Lymphknoten	51
4.4.4 Lebermetastasen	52
4.4.5 sonstige Metastasen	52
5. Diskussion	53
5.1 Stellenwert der Detektion von Primärtumoren beim CUP-Syndrom	53
5.2 Ergebnisinterpretation und –vergleich mit internationalen Daten	54
5.2.2 PET/CT im Vergleich zu PET und CT als Einzelmodalitäten	58
5.2.3 PET/CT im Vergleich zu Side-by-Side PET und CT bzw. Softwarefusion	61

5.2.4 PET/CT im Vergleich zur Ganzkörper- MRT.....	62
5.3 Detektion von Metastasen in der PET/CT im Vergleich zu CT und PET als Einzelmodalitäten.....	64
5.3.1 Ossäre Metastasen	64
5.3.2 Pulmonale Metastasen.....	65
5.3.3 Lymphknotenmetastasen.....	66
5.3.4 Lebermetastasen	66
5.4 Kritische Analyse der Studienführung.....	67
5.4.1 Limitationen der Studie	67
5.4.2 Einfluss der Voruntersuchungen auf das Ergebnis der Studie	67
5.4.3 Allgemeine Problematik in der Diagnostik des CUP- Syndroms	68
6. Zusammenfassung.....	70
7. Literaturverzeichnis.....	71
8. Anhang	76
8.1 Danksagung	76
9. Eidesstattliche Versicherung.....	77

1. Einleitung

1.1 Definition und Problematik des CUP-Syndroms

Beim CUP-(cancer of unknown primary) Syndrom handelt es sich definitionsgemäß um einen metastasierten Tumor mit unklarem Ursprung. Die Bezeichnung als ein eigenständiges, einheitliches Krankheitsbild erfolgte erst in den letzten 20-25 Jahren.(1) Hierbei wird ein bioptisch gesichertes Malignom gefordert, bei dem der Primärtumor trotz sorgfältiger Anamnese und Untersuchung (beinhaltet klinische Untersuchung, inklusive rektale, urogenitale und Brustuntersuchung, ggf. endoskopische Untersuchungen, Blut- und Urinanalyse, Untersuchung des Stuhls auf okkultes Blut, histopathologische Untersuchungen, Röntgen-Thorax, CT des Abdomens und des Beckens und eventuell eine Mammographie), nicht nachgewiesen werden kann. In den frühen siebziger Jahren argumentierten Wissenschaftler, dass die Diagnose des CUP-Syndroms erst nach Autopsie ohne Auffinden des Primarius gestellt werden dürfe. Inzwischen wird das CUP jedoch als eine heterogene Gruppe maligner Erkrankungen verstanden, in der sich ein ähnliches klinisches und wahrscheinlich auch biologisches Verhalten zeigt (1).

Der Primärtumor beim Vorliegen eines CUP-Syndroms kann trotz extensiver Diagnostik nur bei 15-30% der Patienten zu Lebzeiten gefunden, bei weiteren 50-60% wird er im Rahmen einer Autopsie, bei 15-20% überhaupt nicht entdeckt (2). Möglicherweise zeigt der Primarius ein sehr langsames, teilweise auch okkultes Wachstum, oder er bildet sich durch immunologische, beziehungsweise vaskuläre Vorgänge vor der klinischen Manifestation im Sinne einer Metastasierung zurück (3). Eine weitere Möglichkeit, das Nichtauffinden des Primarius zu erklären, könnte eine vorangegangene Operation sein, bei der ein nicht diagnostizierter, jedoch bereits metastasierter Tumor entfernt wurde. Die am häufigsten detektierten Primärtumoren beim Vorliegen eines CUP-Syndroms sind Tumoren der Lunge und des Pankreas. 7-10% der Patienten entwickeln während ihres Krankheitsverlaufes eine weitere, nicht mit dem CUP identische maligne Erkrankung (4).

Trotz bedeutender Fortschritte auf molekularer, immunologischer sowie histochemischer Ebene und vor allem bei den bildgebenden Verfahren bleibt die Diagnostik in den meisten Fällen ergebnislos. Aus diesem Grund bedeutet für den

behandelnden Onkologen die Wahl der richtigen Therapie bei Patienten mit CUP-Syndrom eine Herausforderung, da sich die Wahl der Therapie nach der Primärtumorlokalisation richtet. Während die Mehrzahl der Patienten auf eine systemische Therapie kein befriedigendes Ansprechen zeigen und der mittlere Überlebenszeitraum bei diesen Patienten gering ist (Unfavourable sub-sets), können nach klinischen und pathologischen Eigenschaften Untergruppen identifiziert werden, die auf systemische Therapie ansprechen und daher eine bessere Prognose haben (Favourable sub-sets) (5-8).

1.1.1 Epidemiologie

Das CUP-Syndrom macht bis zu 10-15% aller Fälle an großen onkologischen Referenzzentren aus. In der Krebsstatistik wird das CUP zu den siebt- bis achthäufigsten Tumoren der Welt gerechnet. Die Inzidenz der Erkrankung steigt mit dem Lebensalter an, wobei das Hauptmanifestationsalter bei sechzig Jahren liegt mit einer tendenziell höheren Inzidenz beim männlichen Geschlecht. In bevölkerungsbezogenen Krebsregistern ist die Häufigkeit zwischen 1970 und 1990 mit 2-3% aller registrierten Tumoren etwa gleich geblieben (Tabelle 1). Die jährliche Inzidenz beträgt in den USA 7-12, in Australien 18-19 und in den Niederlanden 5,3 bis 6,7 Fälle pro 100.000 Personen (6, 9).

Land	Häufigkeit in % aller Tumorerkrankungen
Schweiz ⁶	2,3
USA ⁷	2,3
Finnland ⁸	2,5
Japan ⁹	3,0
Russland ¹⁰	3,6
Niederlande ¹¹	4,0
Australien ¹²	4,2

Tabelle 1: Weltweite Epidemiologie von CUP

Das CUP-Syndrom steht bei der krebsbezogenen Mortalität an vierthäufigster Stelle bei beiden Geschlechtern (10). Die Prognose für CUP-Patienten ist mit einer mittleren Überlebenszeit von 2-10 Monaten und einer Fünfjahresüberlebensrate von weniger als 10% insgesamt schlecht (8).

1.1.2 Klinisches Bild und Diagnostik

Patienten mit einem unbekannten Primärtumor unterscheiden sich in ihrem Krankheitsverlauf wesentlich von Patienten mit bekannten Primärtumor. Die frühe und aggressive Metastasierung und die Unberechenbarkeit des Krankheitsverlaufs sind typische Merkmale des CUP-Syndroms. Beispielsweise findet sich bei Bronchialkarzinomen, die sich primär als CUP manifestieren, nur in 4% der Fälle eine Metastasierung der Knochen, während bei einem bekannten Primärtumor der Lunge in 30-50% der Fälle eine Metastasierung der Knochen vorliegt. Im Vergleich dazu finden sich beim CUP-Syndrom mit dem Primarius im Pankreas viermal so häufig Knochenmetastasen, während beim CUP mit Primarius in der Prostata Knochenmetastasen dreimal seltener auftreten im Vergleich zu den Fällen mit bereits initial bekanntem Primarius. Vergleichbare unberechenbare Metastasierungsmuster werden auch für die Milz beschrieben (5).

Ungefähr 50% der CUP-Patienten zeigen multiple Metastasen in unterschiedlichen Lokalisationen, während die andere Hälfte der Patienten einen singulären Befall einer Region aufweist, dabei sind am häufigsten Leber, Knochen, Lunge und Lymphknoten befallen (11).

Grundpfeiler der Diagnostik sind eine sorgfältige Anamnese, die Beurteilung des klinischen Bildes, insbesondere der Lokalisation der Metastasen und eine exakte histologische Aufarbeitung. Potenziell kurative Tumorerkrankungen sollten als entscheidendes Ziel identifiziert werden. Aber nur bei etwa 10-15% der Patienten kann durch den Nachweis des Primärtumors eine wirklich relevante therapeutische Option erwartet werden (5, 12).

1.1.2.1 Metastasierungsmuster

Pulmonale Metastasen zeigen 11-39% der CUP-Patienten (13). Bei vorwiegend intrapulmonaler Metastasierung sollten behandelbare Tumorentitäten, wie Mamma-, Ovarial-, Prostatakarzinom und das atypische Teratom ausgeschlossen werden.

Bei Primärdiagnose weisen 12-19% der Patienten Lebermetastasen auf, 65% der Patienten mit Lebermetastasen haben ein Adenokarzinom, häufigste Ursache sind Tumoren im Pankreas. Die mittlere Überlebensrate beträgt bei diesen Patienten 6-9 Monate (11, 13). 11-28% der CUP-Patienten weisen abdominelle Lymphknoten- oder peritoneale Metastasen auf. Bei malignem Aszites sind eine Mammographie, eine Sonographie des Beckens, und die Bestimmung des Tumormarkers CA125 als Untersuchungen sinnvoll, periumbilikale Metastasen sind häufig Ausdruck eines gastrointestinalen Adenokarzinoms. Ossäre Metastasen finden sich bei 6-27% der CUP-Patienten. Man unterscheidet hier osteoplastische Veränderungen (bei Prostatakarzinomen, Lymphomen) von osteolytischen Läsionen (beim multiplen Myelom, Nierenzellkarzinom, Melanom, nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom). Metastasen des zentralen Nervensystems zeigen sich bei weniger als 10% der CUP-Patienten als Erstdiagnose. Ausgangsherde sind meist Melanome, Bronchial-, Mamma- und Prostatakarzinome. 14-49% der CUP-Patienten weisen Metastasen peripherer oder zervikaler Lymphknoten auf. Ein isolierter Befall von axillären Lymphknoten gilt als prognostisch günstiger Faktor. Frauen mit positivem Hormonrezeptorstatus bezüglich Östrogen oder Progesteron sollten trotz fehlender Detektion eines Primärtumors der Mamma wie Mammakarzinompatientinnen behandelt werden. Zervikale Lymphknotenmetastasen sind in 60-85% der Fälle histopathologisch Plattenepithelkarzinome, deren 3-Jahres-Überlebensrate 35-50% beträgt. Der Primärtumor ist bei diesen Patienten in 75% der Fälle in der HNO-Region lokalisiert (12-15).

Supraclaviculäre Lymphknoten haben eine wesentlich schlechtere Prognose. Sie sind häufig auf okkulte Mamma-, Bronchial-, oder gastrointestinale Karzinome zurückzuführen. Inguinale Lymphknotenmetastasen sollten zum Ausschluss eines Lymphoms sowie eines Melanoms der unteren Extremität führen. Auch Tumoren der Urogenitalregion können in diesen Fällen ursächlich sein.

1.1.3 Molekulare und genetische Veränderungen beim CUP-Syndrom

Trotz der Heterogenität des CUP-Syndroms lässt das ungewöhnliche Wachstumsmuster dieser Erkrankung auf eine Abfolge von gleichartigen von molekularen, genetischen und biochemischen Veränderungen schließen. Bis jetzt wurde das CUP-Syndrom auf molekularer Ebene nur unzureichend erforscht und die

begrenzt erhältlichen Informationen sind umstritten und zum Teil kontrovers oder ergebnislos.

Bei etlichen CUP-Patienten wurden genetische Mutationen, wie zum Beispiel eine Deletion von 1p, Translokationen und Gen-Amplifikationen entdeckt, die auch bei anderen Malignomen beobachtet wurden. Andererseits wurde wider Erwarten nur in 26% der Fälle eine Mutation des p53-Gens nachgewiesen (16). In einer anderen Studie konnte hingegen in 53% der Fälle immunhistochemisch eine Überexpression des p53-Proteins gezeigt werden (13). Auch eine Überexpression des Bcl-2-Gens scheint im Zusammenhang mit dem CUP-Syndrom zu stehen, da diese in einer Studie mit 47 Patienten in 40% der Fälle vorhanden war (13). Auch weitere Onkogene wie C-myc, Ras und c-erbB-2 p-185 könnten eine Rolle spielen (17).

Bei 54 Patienten mit CUP-Syndrom wurde die Angiogenese untersucht. Es zeigte sich eine erhöhte Dichte der Blutgefäße, repräsentiert durch die immunhistochemisch bestimmte Dichte von CD-34 und eine erhöhte vascular endothelial growth factor (VEGF) Expression (18).

Bisher konnte jedoch eine einheitliche molekulare Genese des CUP-Syndroms, wohl auch aufgrund seiner Heterogenität, nicht abschließend identifiziert werden.

1.1.4 Histologische Subtypen

Bei fast 50% der CUP-Patienten wird histologisch ein gut bis mäßig differenziertes Adenokarzinom diagnostiziert, während 30% undifferenzierte beziehungsweise anaplastische Karzinome aufweisen. In 15% der Fälle wird ein Plattenepithelkarzinom nachgewiesen, bei den restlichen 5% handelt es sich um neuroendokrine Tumoren, Lymphome, Keimzelltumoren, Melanome, Sarkome und Tumoren embryonalen Ursprungs (12).

Eine geeignete Materialprobe des Tumorgewebes durch eine Biopsie ist die Basis für licht-, elektronenmikroskopische, immunhistochemische und molekulargenetische Untersuchungen. Lichtmikroskopisch wird die Differenzierung des Tumorgewebes und die Zellmorphologie charakterisiert. Immunhistochemische Untersuchungen können das Gewebe noch genauer analysieren, indem Zellkomponenten wie Strukturelemente oder der Hormonrezeptorstatus zum Beispiel durch die Nutzung von Immunoperoxydasen bestimmt werden. Bei dieser Technik werden mono- oder

polyklonale Antikörper oder Enzyme zur Identifikation der Zellkomponenten genutzt. Diese Untersuchungen sind von hoher Wichtigkeit und Aussageskraft (19).

1.1.5 Therapie des CUP-Syndroms

Die Lebenserwartung von CUP-Patienten beträgt im Mittel etwa 2-10 Monate, wobei man hierbei verschiedene Untergruppen unterscheiden muss (8). Manche Untergruppen haben eine bessere Prognose und somit auch eine längere Lebenserwartung, während bei anderen Untergruppen die Prognose schlechter und damit die Überlebenszeit geringer ist. Studien zur Identifizierung prognostischer beziehungsweise prädiktiver Faktoren des CUP-Syndroms haben unterschiedliche klinisch-pathologische Parameter finden können wie Alter, Geschlecht, körperlicher Allgemeinzustand, Gewichtsverlust, Histopathologie des Tumors, Tumorlokalisation, Anzahl der Metastasen und Höhe der Serum-Tumormarker. Dabei konnten sowohl positive als auch negative prädiktive Faktoren identifiziert werden, die helfen, CUP-Patienten in günstige (favourable sub-sets) und ungünstige (unfavourable sub-sets) Untergruppen einzuteilen (5, 8, 12, 20). (Tabelle2)

FAVOURABLE SUB-SETS	UNFAVOURABLE SUB-SETS
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wenig-differenzierte Karzinome mit Streuung in der Mittellinie (Extragenitaler Keimzelltumor) ▪ Frauen mit papillärem Adenokarzinom des Peritoneums ▪ Frauen nur mit einem Adenokarzinom der axillären Lymphknoten ▪ Plattenepithelkarzinom mit Befall zervikaler Lymphknoten ▪ Plattenepithelkarzinom mit isoliertem Befall inguinaler Lymphknoten ▪ Hoch differenzierte neuroendokrine Tumoren ▪ Männer mit erhöhtem PSA-Wert und Knochenmetastasen ▪ Patienten mit einem einzelnen, kleinen, resezierbaren Tumor 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ein in die Leber oder in andere Organe metastasiertes Adenokarzinom ▪ Nicht-papillärer maligner Aszites (Adenokarzinom) ▪ Multiple zerebrale Metastasen (Adeno- oder Plattenepithelkarzinom) ▪ Multiple Metastasen der Lunge und/oder Pleura (Adenokarzinom) ▪ Multiple Knochenmetastasen (Adenokarzinom)

Tabelle 2: Vorgeschlagene Einteilung in günstige beziehungsweise ungünstige Untergruppen des CUP-Syndroms

Anhand der klinischen Subtypen kann nun der individuelle Therapieplan erstellt werden. Vor Therapiebeginn wird geprüft, ob CUP-Patienten in eine der beiden oben genannten Gruppen eingeteilt werden können. Je nach klinischem Bild kann entweder eine lokale oder systemische Therapie mit kurativer oder palliativer Intention durchgeführt werden. (Abbildung1)

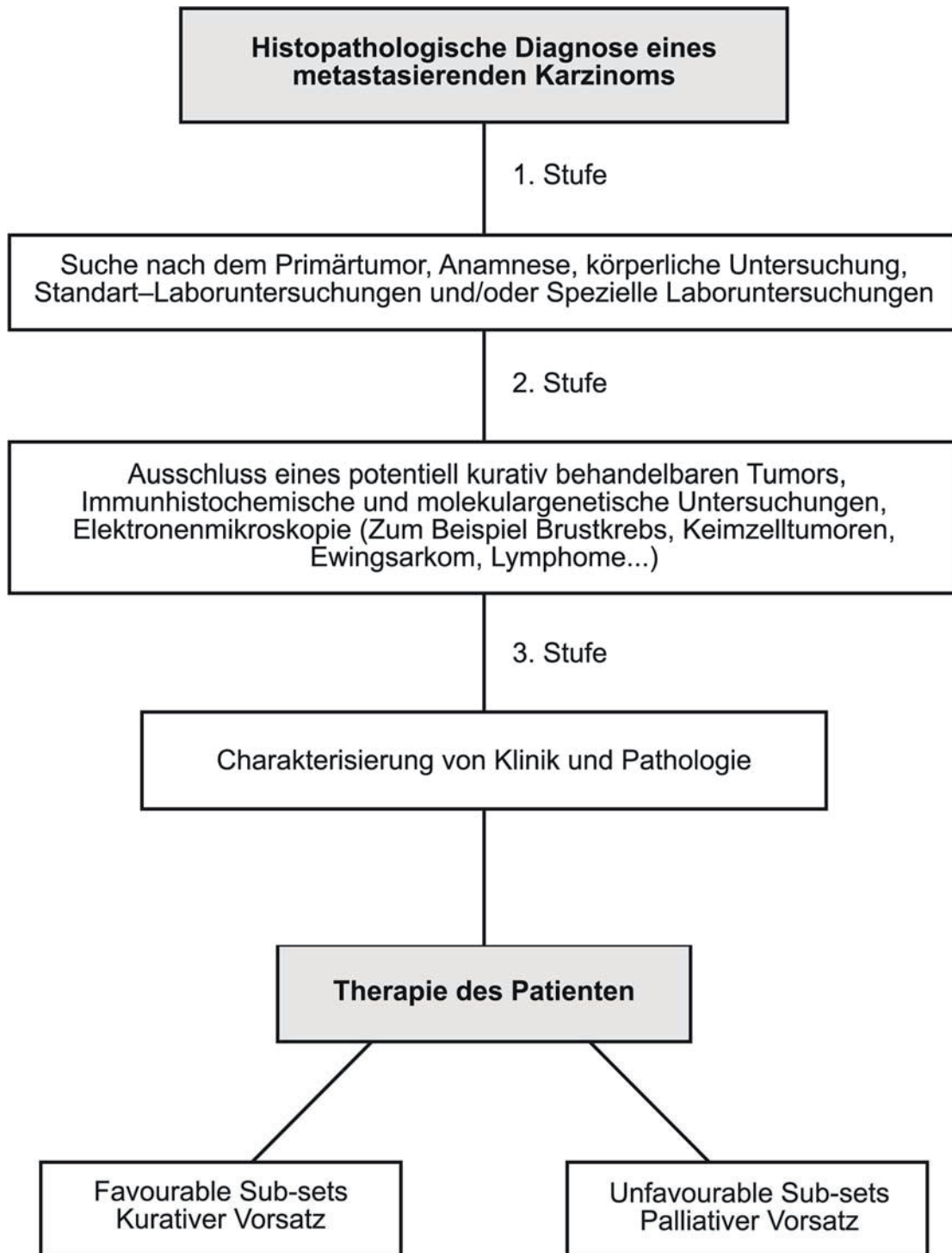


Abbildung 1: Verschiedenen Schritte der Diagnostik und Therapie des CUP-Syndroms

In der Vergangenheit spielte die Chemotherapie beim CUP-Syndrom die entscheidende Rolle. In den vergangenen 40 Jahren wurden fast alle cytotoxischen Medikamente verwendet, entweder alleine oder als Kombinationstherapie. In den 1960er und 70er Jahren wurden vor allem 5-Fluoruracil, Cyclophosphamid, Mitomycin-C und Vinchristin eingesetzt, wobei die Ansprechraten bei weniger als 10% lag. Im folgenden Jahrzehnt wurden Doxorubicin-haltige Chemotherapeutika eingesetzt, mit höheren Ansprechraten von 20-25%, die mittlere Überlebenszeit verbesserte sich aber mit einer durchschnittlichen Lebensdauer von 4-6 Monaten nur marginal. Seit in den 1980er Jahren Platin-haltige Chemotherapeutika erhältlich wurden, wurde zumindest bei den „favourable sub-sets“ eine signifikante Verbesserung der Ansprech- und Überlebensrate erreicht (3, 21, 22). Für die große Anzahl von Patienten, die in keine der oben genannten Gruppen passen, werden seit 1995 Taxane (Paclitaxel, Docetaxel) in Kombination mit Platin-haltigen Chemotherapeutika verabreicht.

Leider stellen die Patienten, die in die „favourable sub-sets“ eingeteilt werden können eine Minderheit dar. Die systemischen Therapien haben insgesamt schlechte Ansprechraten, obwohl bei manchen Patienten durch eine Chemotherapie zumindest klinisch eine Besserung erreicht werden kann.

2. Fragestellung

In der Prognose und Therapie des CUP-Syndroms spielt die Detektion des Primärtumors eine entscheidende Rolle, da hiervon die Wahl der Therapie und die Prognose entscheidend beeinflusst werden. So kann oft nur in Kenntnis des Primärtumors eine korrekte Einstufung in ein favourable oder unfavourable Subset gelingen. Auch bedarf es meist der Kenntnis des Primarius, um eine spezifische und leitliniengerechte (Chemo-) Therapie einleiten zu können.

Der konventionellen Diagnostik gelingt dies bei häufig unklaren histopathologischen Ergebnissen selbst unter Zuhilfenahme aller konventioneller radiologischer Methoden, Schnittbildverfahren und endoskopischen Abklärungen bisher oft nur unzureichend. Ziel dieser Studie war zu überprüfen, ob mit dem Einsatz der kombinierten FDG (¹⁸Fluorodeoxyglucose) -PET/CT eine Detektion des Primärtumors in einem Patientengut mit CUP-Syndrom häufiger als bisher gelingt.

Jede dieser beiden Modalitäten für sich hat bekannte Limitationen. Während die CT bei hoher Ortsauflösung eine genaue Darstellung anatomischer und pathologischer Strukturen ermöglicht, jedoch keine Aussagen über die Stoffwechselaktivität erlaubt, ist die FDG-PET in der Lage, pathologische, malignomtypische Glukoseutilisationen in einer spezifischen Weise abzubilden, ohne zu einer exakten anatomischen Zuordnung in der Lage zu sein. Daher sollte also untersucht werden, ob die Kombination aus morphologischer (CT) und funktioneller Bildgebung (PET) die Nachteile und Schwächen der jeweiligen Untersuchungsmethode überwinden kann und somit einen signifikanten diagnostischen Zugewinn bringt.

3. Studiendesign und Methodik

3.1 Studien- und Kollektivbeschreibung

In einem Zeitraum vom 15.01.2004 bis zum 05.07.2005 wurden 48 Patienten mit CUP-Syndrom mittels der PET/CT mit der Fragestellung der Primärtumorsuche untersucht. Im Rahmen der Studie wurden etwaige Unterschiede in der Detektion von Primärtumoren in PET, CT und PET/CT retrospektiv ermittelt, mit der endgültigen Diagnose verglichen und statistisch ausgewertet.

Beim untersuchten Patientenkollektiv handelte es sich in der Mehrzahl um Frauen. (Abbildung 2) Der Altersdurchschnitt betrug 59 Jahre (range 38-77 Jahre). (Abbildung 3)

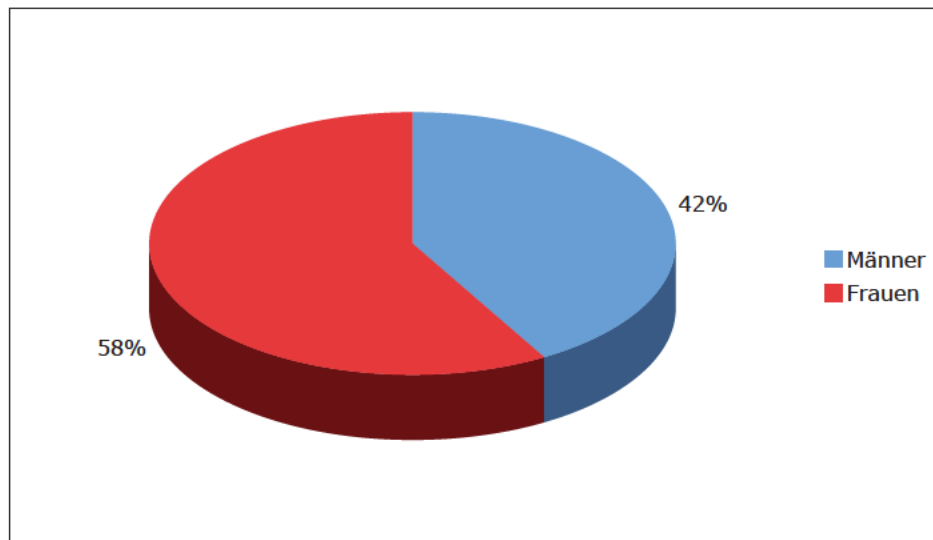


Abbildung 2: Geschlechtsverteilung des Patientenkollektives

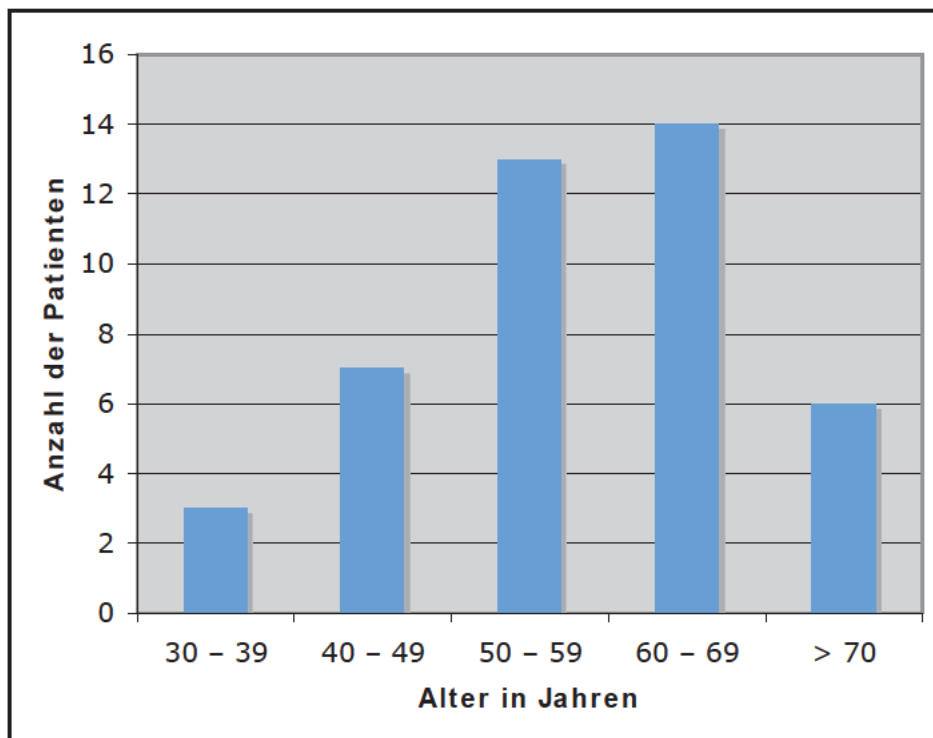


Abbildung 3: Altersverteilung des Patientenkollektives

Indikation für die PET/CT war die histologische Sicherung mindestens einer Metastase, wobei der Primärtumor trotz teils intensiver klinischer und apparativer Diagnostik nicht aufgefunden werden konnte.

Bei 18 Patienten konnte histologisch ein Adenokarzinom und bei 12 Patienten ein Plattenepithelzellkarzinom gesichert werden, bei weiteren 5 Patienten zeigte sich ein undifferenziertes Karzinom. In 2 Fällen konnte ein solides Karzinom mit Expression von Östrogenrezeptoren gesichert werden, zweimal wurde ein gering differenziertes solides Karzinom beschrieben, weiterhin wurden histologisch jeweils ein neuroendokriner Tumor, ein gering differenziertes kleinzelliges Karzinom, ein Karzinosarkom und ein großzelliges Karzinom diagnostiziert.

Als Goldstandard wurden alle diagnostizierten Primärtumoren histologisch gesichert. Die nebenbefundlich dokumentierten vor der PET/CT unbekannten Metastasen wurden hingegen nicht mehr weitergehend verifiziert. Somit ist der rein deskriptive Vergleich der einzelnen Modalitäten diesbezüglich von eingeschränkter Aussagekraft.

Bei 34 Patienten des Kollektivs wurden radiologische beziehungsweise nuklearmedizinische Voruntersuchungen am Klinikum Großhadern durchgeführt.

Durchschnittlich betrug die Anzahl dieser Voruntersuchungen 6,3 pro Patient (zwischen 1 und 15 Voruntersuchungen). Bei diesen Untersuchungen konnte jeweils kein Primärtumor detektiert werden. Bei den restlichen 14 Patienten handelte es sich um ambulante Patienten, die von niedergelassenen Onkologen ausschließlich zur FDG-PET/CT überwiesen wurden. Bei dieser Gruppe konnte keine Aussage zur Anzahl der radiologischen beziehungsweise nuklearmedizinischen Voruntersuchungen getroffen werden.

Bei fünf Patienten konnte ein fälschlicherweise als Metastase interpretierter Tumor bei der PET/CT-Untersuchung als Primärtumor identifiziert werden. Diese Patienten wurden aus dem Patientenkollektiv genommen, da es sich hier definitionsgemäß um kein CUP-Syndrom handelte. Dennoch zeigt sich auch bei diesen Patienten der klinische Benefit durch die durchgeführte FDG-PET/CT. Es konnten ein multifokales hepatozelluläres Karzinom, ein cerebelläres T-Zell-Lymphom, ein Synovialsarkom und zwei cholangiozelluläre Karzinome diagnostiziert werden.

3.2 Ablauf von Untersuchung und Befundung

Vor jeder PET/CT-Untersuchung wurden die Patienten vom betreuenden nuklearmedizinischen oder radiologischen Arzt ausführlich aufgeklärt und eine schriftliche Einverständniserklärung wurde unterzeichnet. Begleitet und durchgeführt wurde die Untersuchung von medizinisch-radiologisch-technischen Assistenten (MRTA).

FDG wird analog zu Glukose über membranständige Glukosetransporter in die Zelle transportiert und dort phosphoryliert. Phosphorylierte FDG kann jedoch nicht weiter verstoffwechselt werden und kann die Zelle auch nicht mehr in nennenswerten Umfang verlassen. Hierdurch kommt es zu einem „Trapping“ intrazellulär. Maligne Tumoren weisen bedingt durch ihre hohe proliferative Aktivität und auch durch das hypoxische Umgebungsmilieu eine im Vergleich zu physiologischem Gewebe deutlich erhöhte Glukoseaufnahme auf (sogenannter Warburg-Effekt). Dies ist die Rationale der FDG-PET mit einer erhöhten FDG-Speicherung als Hinweis auf malignes Gewebe.

Die Patienten mussten eine Nahrungskarenz von mindestens 6 Stunden vor der FDG PET/CT einhalten. Um eine Normoglykämie (Blutzucker <120mg/dl) nachzuweisen, erfolgte vor der Untersuchung ein Blutzuckertest. Bei einer Hyperglykämie wird ^{18}F -

FDG inkomplett phosphoryliert und dadurch der Bildkontrast der PET herabgesetzt. Daher sollte eine Hyperglykämie ausgeschlossen werden, um mögliche falsch-negative Ergebnisse zu verhindern.

Weiterhin wurde den Patienten ein Parasympatholytikum (20mg Butylscopolamin) injiziert, das zur Unterbindung der first-pass-Aufnahme in die glatte Muskulatur vor allem des Gastrointestinaltraktes eingesetzt wird. Daraufhin erfolgte die intravenöse Injektion von FDG und danach die Verabreichung von 20mg Furosemid zur Diureseförderung, um nicht gespeichertes FDG möglichst schnell zu eliminieren und somit einerseits den Bildkontrast zu erhöhen, und andererseits die Strahlenbelastung des Patienten zu minimieren. Dabei sollten sowohl Kontraindikationen für die Begleitmedikation, als auch die notwendige Spülung des Venenverweilkatheters nach Injektion des Radiopharmakons beachtet werden.

Die Patienten wurden nach der Injektion von FDG aufgefordert, sich bis Untersuchungsbeginn eine Stunde post injectionem auf eine Liege zu begeben und zu entspannen. Muskuläre Aktivität sollte vermieden werden, da diese nach der Verabreichung von FDG zu einer erhöhten Glukoseaufnahme und somit zu einer erschwerten Beurteilung führt.

Die Untersuchung erfolgte mit einem Philips Gemini PET/CT System (Philips Medical System, Hamburg, Einführung in die Klinik im August 2003). Zuerst wurde eine low dose-CT zur PET-Schwächungskorrektur von der Schädelbasis bis zur Mitte der Femora durchgeführt. Danach erfolgte die PET in 3D-Modus (12 Bettpositionen zu je 3 Minuten mit einem „field of view“ (FOW) von 10cm und einer geringen Überlappung der einzelnen PET-Emissionsmessungen). Die PET-Daten wurden mit dem 3D-RAMLA-Algorithmus sowohl mit, als auch ohne Schwächungskorrektur berechnet.

Daraufhin wurde 120 ml jodhaltiges Kontrastmittel (Ultravist 300, Schering, Berlin) i.v. injiziert. Vorher muss sowohl eine Bestimmung der Schilddrüsenhormone erfolgen, um im Falle einer relevanten vorbestehenden Autonomie eine thyreotoxische Krise nach Kontrastmittelgabe zu vermeiden, bzw. Perchlorat zu verabreichen, um die Aufnahme von Iod in die Thyreozyten zu verhindern, als auch aufgrund der Nephrotoxizität eine Bestimmung der Nierenretentionsparameter (Kreatinin) durchgeführt werden.

Im Anschluss wurde eine Ganzkörper-CT von Kopf, Thorax, Abdomen und Becken mit den Parametern 130 mA, 130 kV Röhrenspannung, 5 mm Schichtdicke und 8

mm Pitch erstellt. Die Dauer einer kombinierten PET/CT-Untersuchung betrug an diesem PET/CT Gerät 45-50 Minuten pro Patient (inkl. Positionierung, Gerätehochfahren und Qualitätskontrolle), eine Routineuntersuchung von der Schädelbasis bis zu den oberen Femora war auch in 35 Minuten möglich. Dieses Gebiet umfasst mit Ausnahme des malignen Melanoms 99 % aller Tumor- und Metastasenlokalisationen. Mit einer 144×144 - Bildpunktmatrix wurden die PET- und CT- Daten mittels Syntegra-Software (Syntegra, Mirada Solutions, Oxford, UK) fusioniert. In den fusionierten PET/CT-Bildern wurden die CT-Aufnahmen mit Standard-Hounsfield-Einheiten im Knochen-, Lungen- und Weichteilfenster, und die PET-Aufnahmen farbig dargestellt. In der getrennten Befundung wurden die PET-Bilder üblicherweise in Grauschattierungen dargestellt.

Die CT-Bilder wurden von einem Radiologen beurteilt, während die PET-Bilder getrennt von einem Nuklearmediziner befundet wurden. Anschließend sind die fusionierten Bilder von beiden Ärzten im Konsensus beurteilt worden. Gegenüber vorheriger Diagnostik, Anamnese und der jeweils anderen Modalität wurde verblindet gearbeitet. Bei Unstimmigkeiten diente ein dritter verblindeter Arzt als Entscheider.

Malignitätskriterien in der PET waren qualitativ auffällige fokale Glucosemehrrutilisationen mit einer „standardized uptake value“ (SUV), quantitativ größer als 2,5. Ausnahme ist die Leber, die diesen SUV-Wert bei normalem Glucoseverbrauch bereits überschreitet. Daher wurde hier ein SUV-Wert größer 2 im Vergleich zum Restgewebe als malignitätsverdächtig eingestuft. In der Lunge wurde jede sichtbare Glucosemehrrutilisation als maligne eingestuft.

In der PET/CT wurden Lymphknoten größenunabhängig anhand ihrer Speicherung beurteilt.

3.3 Untersuchungsmodalitäten

Für diese Studie wurden folgende Untersuchungsmethoden verwendet:

Positronenemissionstomographie (PET)

Computertomographie (CT)

PET/CT- Fusion

Das seit 2001 klinisch verfügbare PET/CT befindet sich seit 2003 im Klinikum Großhadern der LMU, München.

3.3.1 technische Beschreibung der PET

Die seit ca. 30 Jahren eingesetzte Positronenemissionstomographie diente zunächst der klinischen Forschung. Seit vielen Jahren hat sie zunehmende Bedeutung in der klinischen Diagnostik. Die Emissionstomographie nutzt nach Injektion einer radioaktiv markierten Substanz zur Bilddarstellung die Intensitätsprofile der aus dem Körper emittierten γ -Strahlung. Die PET detektiert im Speziellen Positronenvernichtungsstrahlung. Hierbei wird ein emittiertes Positron (β^+ -Teilchen) auf seinem Weg durch die Materie abgebremst, da es mit anderen Teilchen interagiert. Abgebremst ist das Positron in Materie nicht mehr stabil. Es schließt sich mit einem Elektron zu einem atomähnlichen System zusammen. Beide zirkulieren in einer immer enger werdenden Spirale umeinander und treffen schließlich aufeinander. Dabei wird durch Vernichtung der beiden Antiteilchen Masse in Energie umgewandelt und es entstehen zwei γ -Quanten. Man spricht hierbei von Vernichtungsstrahlung.

Die dabei entstandenen Photonen können weitere Atome ionisieren oder anregen. Bei der PET zerstrahlt nach Abbremsung ein e^+ mit einem e^- unter Emission von zwei γ -Quanten mit einer Energie von 511 keV unter einem Winkel von 180° . Daher sind zur Registrierung und Lokalisation jeweils zwei gegenüber liegende Detektoren erforderlich.

Zunächst wird schichtweise die Radioaktivitätsverteilung im Körper abgebildet. Die Emissionen werden von einem ringförmigen Detektor aufgenommen und durch ein bestimmtes Koinzidenzfenster (heute ca. 10ns) als gleichzeitig und somit von einem Zerfall ausgehend definiert. Fallen also zwei Ereignisse in ein Zeitfenster, führen sie zu einem koinzidenten Ereignis, einem Impuls. Es entstehen viele planare Bilder aus verschiedenen Winkelprojektionen, die durch Algorithmen (z.B. Rückprojektion, iterative Verfahren) in allen Raumebenen rekonstruiert und somit auf dem Bildschirm dargestellt werden können.

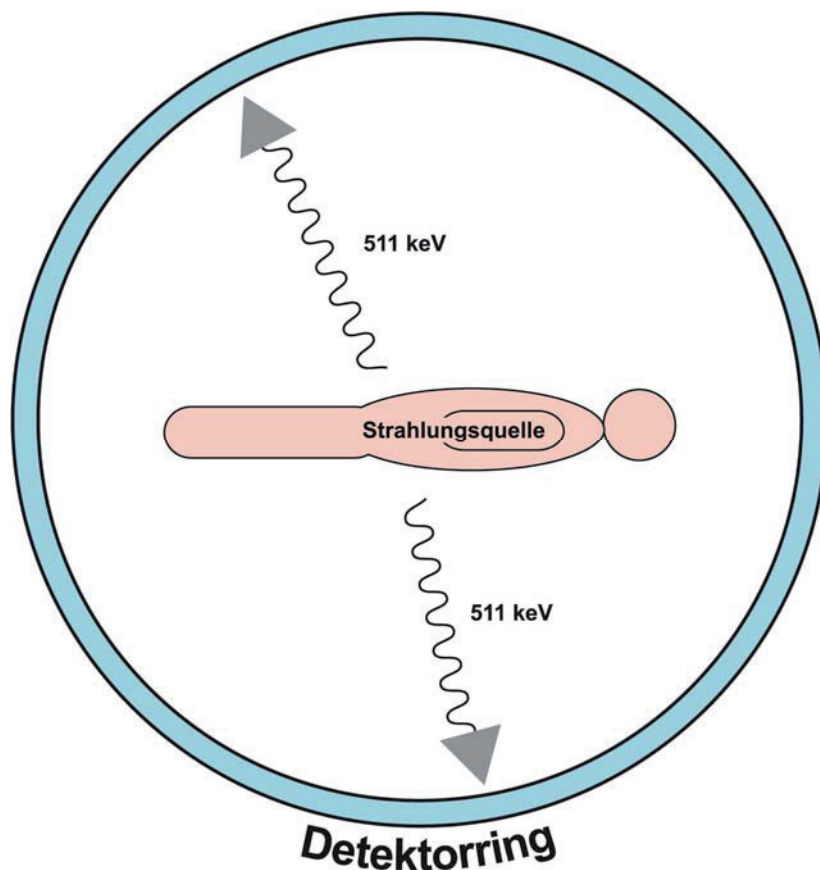


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Funktion des PET

Zwei gemessene γ -Quanten werden als „Trues“ bezeichnet, wenn sie innerhalb eines bestimmten Zeitfensters gemessen werden und von nur einer Positronenumwandlung ausgehen.

Wird mindestens eines der beiden Quanten vor dem Nachweis im Objekt gestreut (Compton Effekt), treten unerwünschte, so genannte „Scattered Trues“ auf, die Fehlortungen hervorrufen. Der Compton Effekt bedeutet eine Umlenkung des Photons mit Energieverlust, nach einem unelastischen Stoß mit einem Atom.

Rühren die beiden Quanten von verschiedenen Positronenzerfällen her, spricht man von „Random Trues“, die eine mehr oder weniger homogene Untergrundrate im Tomogramm verursachen. Ihre Rate ist proportional zur Breite des

Koinzidenzfensters und zum Quadrat der Einzelrate (Singles), steigt also quadratisch mit der Aktivität an.

Die Einzelrate ist die Gesamtzählrate des Tomographen nach Passieren des Energiefensters, aber ohne Koinzidenzabfrage. Sie ist abhängig von der Aktivität. Die Rate der echten Koinzidenzen beträgt meist nur wenige Prozent der Einzelrate. Dieses Verhältnis wird als true-to-single-Ratio bezeichnet. Es gibt das Verhältnis zwischen Nutzsignal und überflüssig detektierten Einzelereignissen an. Das Verhältnis ist von großem Einfluss auf die Leistungsfähigkeit eines Positronentomographen (23). Da man Randoms und Trues mit dem Messgerät nicht unterscheiden kann, müssen die zufälligen Koinzidenzen für sich aus den Einzelraten oder durch einen zusätzlichen Messkanal bestimmt und von der in der Koinzidenzabfrage bestimmten Gesamtzahl abgezogen werden. Zwischen der Signalintensität im PET und der Aktivität im Körper existiert ein linearer Zusammenhang. Dieser Zusammenhang wird durch Zählverluste, zufällige koinzidente Ereignisse, Streustrahlung, Absorption und geringfügig auch durch die Lageabhängigkeit beeinflusst und muss daher zur Bildoptimierung soweit wie möglich korrigiert werden. Zählverluste entstehen in der so genannten Totzeit, die Zeit, die der Detektor benötigt, um das Photon unverfälscht in einen elektrischen Impuls umzuwandeln und in der er keine weiteren einfallenden Quanten detektieren kann. Die Zählverluste durch die Totzeit sind umso größer, je höher die Aktivität ist. Eine Korrektur der Zählverluste ist notwendig, da auch schon ein niedrigerer Aktivitätsanstieg zu nennenswerten Zählverlusten führt.

Bis zum Auftreffen auf den Detektor wird die Photonenstrahlung aus dem Körperinnern bereits von verschiedenen Körpergeweben absorbiert und gestreut. Diese Beeinflussung der Messwerte bei der PET wird näherungsweise durch eine aus der low-dose CT berechnete Schwächungskorrektur korrigiert. Üblicherweise wird eine Absorptionskorrektur auf der Basis von Transmissionsmessungen mittels externer Strahlungsquellen bei der „stand alone“ PET benutzt. Hierbei rotieren eine oder mehrere stabförmige Linienquellen nah vor dem Detektor um den Patienten. Unkorrigiert kann gegebenenfalls der Eindruck einer mehrspeichernden Läsion vermitteln.

Im PET wird durch einen intravenös injizierten radioaktiven Tracer eine Stoffwechselaktivität dargestellt. Ein Tracer ist definiert als Kopplung einer

organspezifischen Substanz ohne pharmakologische Wirkung mit einem Radionuklid. Bei der PET handelt es sich um ein nichtinvasives Verfahren zur Quantifizierung biochemische Fluss- und Stoffwechselraten. Da es sich hierbei nur um eine funktionelle Darstellung des Stoffwechsels handelt, ist die Zuordnung eines erhöhten Uptakes zu einer exakten anatomischen Lokalisation schwierig.

Der in der Onkologie mit Abstand am häufigsten verwendete Tracer ist F-18-Fluordesoxy-D-Glucose (^{18}F FDG). Die physikalische Halbwertszeit von ^{18}F beträgt 110 Minuten. ^{18}F FDG wird als radioaktives Isotop in Zellen mit hohem bzw. erhöhtem Glukosestoffwechsel verstoffwechselt und gespeichert (z.B. Gehirn, Leber, aber auch Tumorzellen). Wie unmarkierte Glukose wird auch Desoxyglukose in die Zelle transportiert, verbleibt aber dort in phosphorylierter Form (so genanntes „Trapping“) und wird nicht wie andere Glucosemetabolite verstoffwechselt.

^{18}F FDG-Stoffwechsel

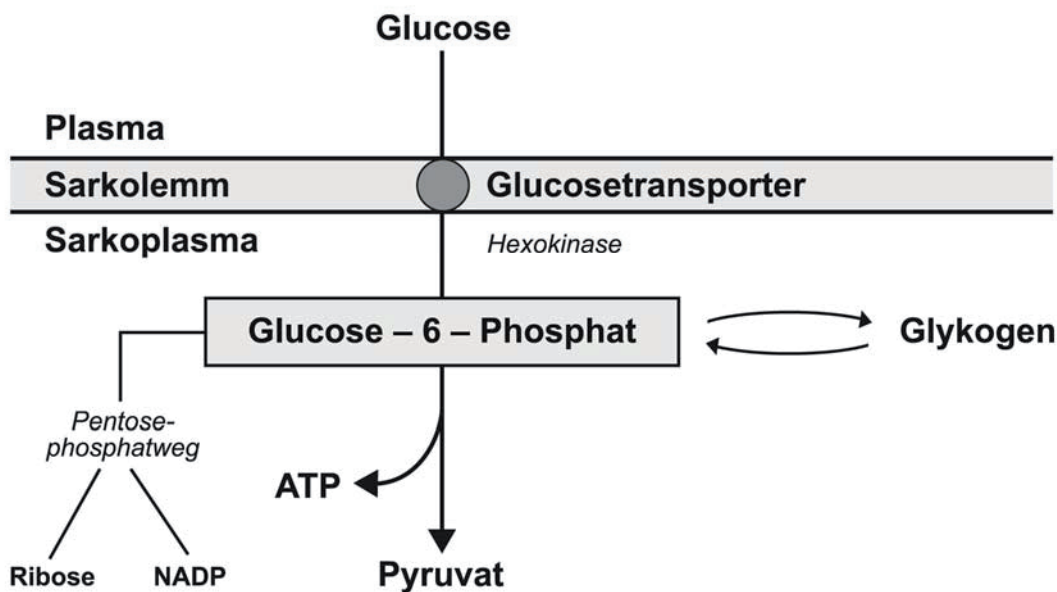


Abbildung 5: FDG – Stoffwechsel

Die Höhe der aufgenommenen markierten Glukose ist ein Maß für den intrazellulären Glukosestoffwechsel. Ein erhöhter Glukoseverbrauch durch unkontrolliertes vermehrtes Wachstum, gesteigerte anaerobe Glykolyse und eine erhöhte Anzahl von GLUT1-5 Transportern sind typische Eigenschaften vieler Tumorzellen. Einige

Tumore sind z.B. abhängig von ihrer Differenzierung PET-negativ. Gut differenzierte Tumore speichern in der Regel weniger als undifferenzierte. Schlecht detektierbar sind Läsionen in einigen parenchymatösen Organen und insbesondere im Gehirn, da hier ohnehin ein hoher Glukosestoffwechsel stattfindet.

Die ^{18}F FDG-Aufnahme wird durch den SUV (standardisierter Aufnahmewert), berechnet nach der Formel

$$\text{SUV} = \frac{\text{Radioaktive Gewebekonzentration (MBq/g)}}{\text{Applizierte Dosis (MBq) / Körpergewicht (g)}}$$

Dabei geht in die Bestimmung die Menge des applizierten Radiopharmakons, Gewicht des Patienten und Zeitraum nach Injektion in Abhängigkeit der entsprechenden Halbwertszeit ein. Ein SUV > 2,5 außerhalb parenchymatösen Organen zeigt bei dem hier benutzten PET/CT Gerät im Regelfall einen hochgradigen Malignitätsverdacht an, während ein SUV > 3,0 als malignomtypisch bezeichnet wird. SUV-Werte werden farbkodiert und dann am Monitor in Grauschattierungen, bzw. farbig dargestellt.

3.3.2 technische Beschreibung der CT

In der Computertomographie, für deren Entwicklung Hounsfield 1979 den Nobelpreis erhielt, wird wie beim konventionellen Röntgen von extern γ -Strahlung durch den Patienten geschickt. Die Modulation der γ -Strahlung wird durch Absorption und damit die Abschwächung nach Durchtritt durch den Patienten vom zugehörigen Detektor aufgenommen und weitergeleitet. Letztendlich wird eine projektionsfreie Darstellung der Organe mittels Transversalschichtbilder erreicht. Die Einheit der CT besteht aus dem Bedienpult, von wo aus das Gerät gesteuert und eingestellt wird und die Bildbearbeitung stattfindet, einem beweglichen Patientenlagerungstisch, dem horizontalen Röhren-Detektor-System mit der Abtasteinheit und dem Computer. Gantry ist die Einheit aus Hochspannungsgenerator, Röntgenröhre mit Blendsystem, Kühlung und Detektorsystem. Die Detektoren sind Messelemente, die nicht absorbierte Strahlung in elektrische Signale umsetzen. Die CT besteht aus einer Röntgenröhre, an die ein Detektor gekoppelt ist. Bei dem Detektor handelt es sich um einen Szintillationskristall oder eine Ionisationskammer, die unter Einwirkung von Photonen ihre Ladung verändert und die Intensitätsunterschiede in elektrische Signale umwandelt. Bei der heute möglichen Spiral-CT drehen sich Röntgenröhre

und Detektor bei gleichzeitig kontinuierlichem Tischvorschub um den Patienten. In der regulären diagnostischen CT erfolgt der Vorschub jeweils nach Aquisition der Daten einer vollen Rotation. Der Detektorkranz ermittelt die unterschiedlich starke Intensitätsminderung der Röntgenstrahlung und bildet dies in Form eines Strahlenreliefs ab: Es entsteht ein lineares Abbild der Schwächung.

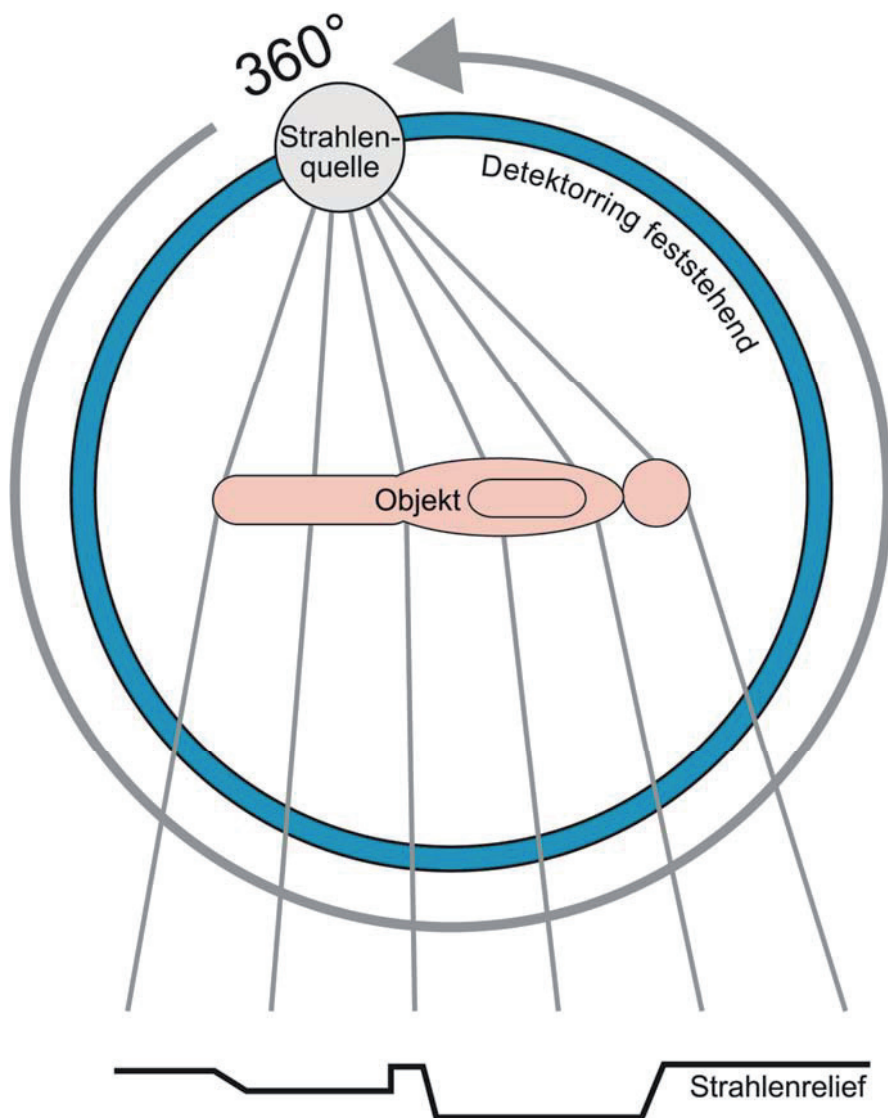


Abbildung 6: Schematische Funktionsweise eines CT-Scanners der 4. Generation

Ein heutzutage verwendeter CT-Scanner der vierten Generation besteht aus einem feststehenden Vollringdetektor und einem durch den Kollimator schmalen,

rotierenden Fächerstrahl (dessen Breite der gewünschten Körperschichtdicke entspricht), der in seiner Breite das gesamte Objekt erfasst. Während der Rotation wird bei jedem Winkelgrad „ein fächerförmig auf die Untersuchungsschicht und Detektorbreite kollimierter Röntgenstrahl gepulst“. Die Detektorempfindlichkeit in der CT ist der des Ag-S-Filmes im konventionellen Röntgen weit überlegen. (100mal sensitiver). In der in der PET/CT integrierten CT messen bei diesem Phillips Gemini Gerät zwei benachbarte Detektoren simultan. Die Qualität der geometrischen Auflösung wird durch die Anzahl der Winkelschritte in der Rotation und die Anzahl der Detektoren bestimmt. Wünschenswert für die Ganzkörper-CT sind möglichst kurze Abtastzeiten, um Artefakte durch Herzpulsation, Peristaltik und insbesondere Atmung zu vermeiden. Auch durch Materialien mit sehr hoher Dichte (zum Beispiel Barium, Metall) können Artefakte entstehen. Mit jedem Grad, das die Röntgenröhre rotiert, verändert sich die Abbildung des Objektes, die unterschiedlich starken Absorptionszonen werden entlang des Strahlenreliefs verlagert. Aufgrund der Strahlendivergenz erfolgt eine größere Veränderung der röhrennah gelegenen Objektabschnitte im Gegensatz zu den röhrenfernen. Alle Aufnahmen, die während der Rotation der Röntgenröhre auf dem Detektorkranz abgebildet werden, werden schließlich vom Steuerrechner verrechnet. Der Steuerrechner erstellt durch bestimmte Algorithmen ein Abbild der exakten Dichte und Lokalisation jeder absorbierten Struktur. Abhängig von der Absorption und der daraus resultierenden Schwächung der Röntgenstrahlen wird für die einzelnen Impulse ein Intensitätsprofil (entspricht der Dichte) gemessen und dieses in elektrische Signale umgewandelt, verstärkt, logarithmiert und dem Bildrechner zugeleitet. Die so erhaltenen Messwerte werden mit dem Analog-Digital-Konverter zu digitalen Zahlenwerten umgewandelt.

Ein Pixel (Picture elements, kleinste einzelne Bildelemente) charakterisiert die kleinste dargestellte Querschnittfläche, ein Voxel (volume elements, Volumenelement) beinhaltet zusätzlich die Schichtdicke und repräsentiert damit ein Gewebeelement, determiniert durch Schichtdicke, Matrixgröße sowie Scanfelddurchmesser. Die Zahlenwerte der Voxel werden digital auf eine Matrix aufgetragen, zu einem Schnittbild zusammengefügt und visuell in entsprechende Grauwerte kodiert. Die Helligkeit der Graustufe repräsentiert dabei die Dichte des dazugehörigen Voxel. Die Philips Gemini CT hat eine Matrix von 144x144 Pixel. Durch eine möglichst große Anzahl an Pixel erhöht sich die Detailerkennbarkeit. Gleichzeitig werden aber größere und teurere Rechenkapazitäten benötigt. Pro Voxel

kann ein Intensitätswert errechnet werden, der den jeweils wirksamen Schwächungskoeffizienten μ (der in linearer Beziehung zum Dichtewert des Gewebes steht), also einer Gewebekonstanten, gegenüber der exponierten Röntgenstrahlung darstellt.

Mit der Formel $I = I_0 * e^{-\mu * E * d}$, lässt sich die abgeschwächte Intensität berechnen, wobei es sich bei I_0 um die Röntgenstrahlungsintensität, bei E um die Wellenlänge der monoenergetischen Strahlung, bei d um die Schichtdicke handelt. Somit kann man für jede Strahlenrichtung zwischen Strahlungsquelle und Detektorsystem eine Gleichung aufstellen und daraus den zugehörigen Schwächungskoeffizienten berechnen, dem eine CT-Zahl auf der Hounsfieldskala zugeordnet wird. Dabei wurde dem Wasser willkürlich der Wert 0 gegeben, während dichtere Werte bis hin zu Knochen oder Kalk nach oben reichen und bei +1000 HE (Hounsfield- Einheiten) oder darüber liegen. Weniger dichte Strukturen reichen mit ihren Dichtewerten über Fettgewebe bis zur Luft, die bei – 1000 HE liegen kann, nach unten. Die weiteren Dichtewerte können anhand folgender Formel in der Hounsfield- Skala eingeordnet werden: CT Zahl = $1000 * (\mu_x - \mu_{\text{Wasser}}) \div \mu_{\text{Wasser}}$. Hierbei handelt es sich um willkürlich festgesetzte Relativwerte, die dem Schwächungsgesetz unterliegen. (Abbildung 7)

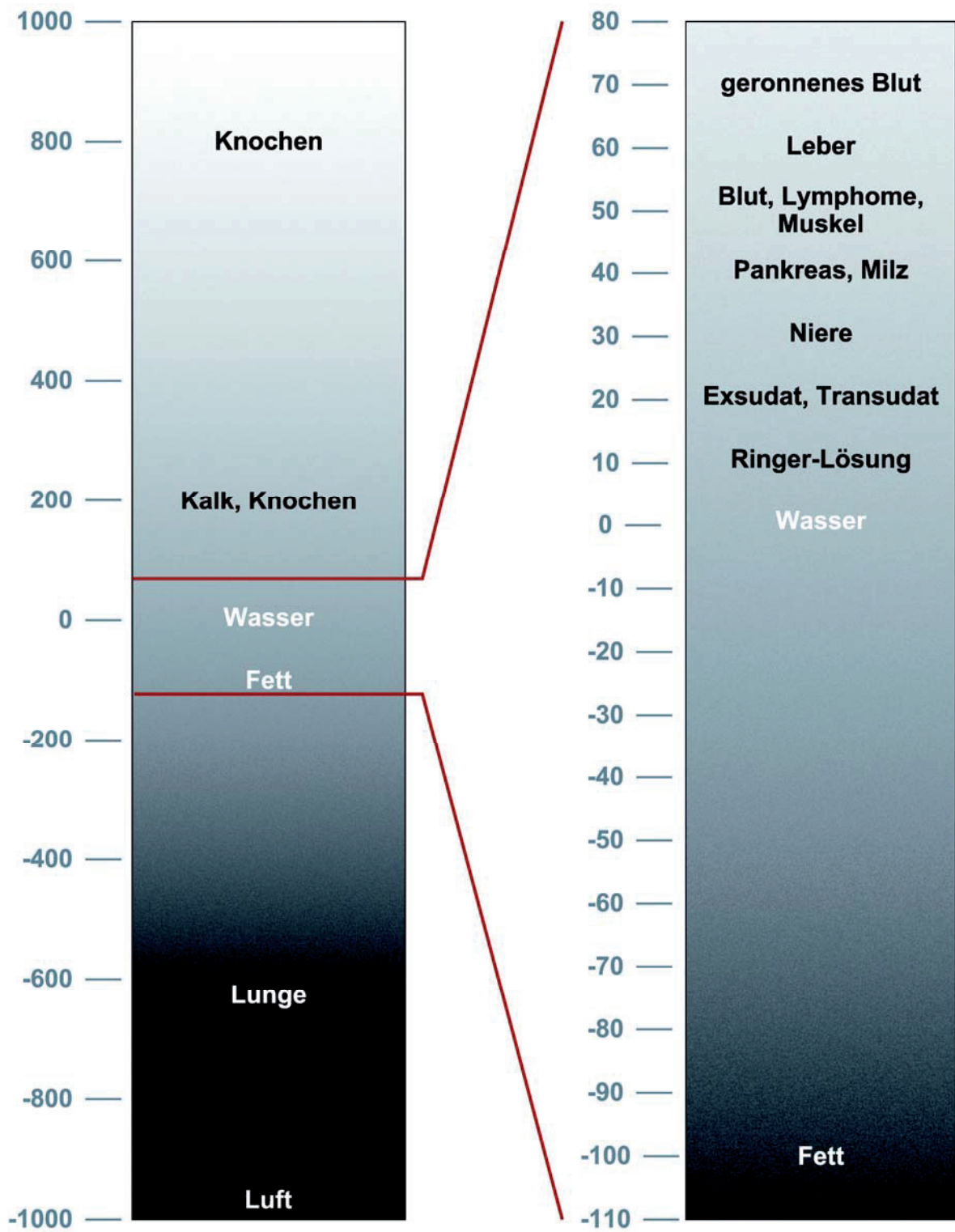


Abbildung 7: Hounsfieldskala mit Weichteilfenster

Die Gewebedichtewerte sind abhängig von der verwendeten Strahlenenergie und sind daher nur als Richtwerte anzusehen, um deren Bereich die tatsächlichen Werte liegen. In der bildlichen Darstellung werden die Dichtewerte verschiedenen Grauwerten zugeordnet, wobei sich das menschliche Auge auf die Unterscheidung von nur etwa 20 verschiedenen Grauwerten beschränkt. Die Grauwertskala auf dem Bildschirm beinhaltet daher 32 Graunuanzen und zur Optimierung des Kontrastes wird nur ein entsprechender Ausschnitt der Hounsfieldskala in Grauwerten projiziert. So entstehen Fenster (zum Beispiel Lungen-, Weichteil-, Knochenfenster) beliebiger Größe (=Fenstergröße) mit einem entsprechenden Mittelpunkt (=Center). Dichtewerte, die sich über der Obergrenze befinden werden weiß, unterhalb liegende schwarz dargestellt. Bei einer Darstellung der gesamten Hounsfieldskala verschwinden die zur Differenzierung notwendigen Weichgewebsstrukturen in nur einer Graustufe und werden so maskiert. Dies bedeutet einen Verlust von Informationen, die für die Diagnose wichtig sind. Durch eine zu schmale Fensterbreite entsteht die Gefahr, Strukturen außerhalb des Fensters zu übersehen. Maximale Absorptionswerte werden weiß, minimale schwarz abgebildet. Gegenüber dem umgebenden Gewebe bedeutet Isodensität gleiche, Hypodensität herabgesetzte und Hyperdensität erhöhte Gewebedichte. Ist die Dichte einer bestimmten Struktur von Interesse, so kann diese Region markiert und der entsprechende Dichtewert angezeigt werden. Wenn die „region of interest“ (ROI) größer als ein Voxel ist, wird das arithmetische Mittel angezeigt. Zur vollständigen diagnostischen Beurteilung ist die Analyse verschiedener Fensterungen notwendig, damit möglichst keine wichtigen Informationen verloren gehen.

Die CT-Untersuchung wird meist in Rückenlage durchgeführt, kann aber auch in Bauch- oder Seitenlage des Patienten erfolgen. Vor Erstellung der diagnostischen CT wird ein Topogramm gefahren. Dabei handelt es sich um eine digitale Projektionsradiographie, wobei entlang einzelner Linien das Objekt von der in diesem Fall fest installierten γ -Strahlung penetriert und auf dem Patiententisch kontinuierlich durch das Strahlenfeld bewegt wird. Dadurch entsteht ein digitalisiertes Summationsbild, eine rekonstruierte Übersichtsaufnahme, anhand derer die geplante Schnittbildführung exakt platziert wird. Durch Erstellung eines 3D-Datensatzes können die Bilder in allen Ebenen rekonstruiert, 3-dimensional dargestellt und durch Summationsbildgebung eine Oberflächenrekonstruktion erstellt werden. Die axialen Bilder stellen die Querschnittsanatomie mit Blick von unten dar.

Der Abstand zwischen den Schnitten beträgt normalerweise zwischen 5 und 20mm. Schichtdicken größer als 5mm sollten nur bei geringem Auflösungsbedarf erstellt werden, da bei großen Schichtdicken dem Untersucher eventuell vorhandene pathologische Läsionen entgehen. Bei bestimmter Fragestellung, wie zum Beispiel der Darstellung des Interstitiums, können einzelne Schnitte in HRCT-Technik (high resolution CT) gewonnen werden. Eine Verbesserung der Auflösungsqualität durch Verkleinerung von Bild- und Volumenelementen wird mittels Kanten anhebendem Algorithmus, Verkleinerung der Abtastbreite und Verschmälerung der Detektorenabstände erreicht. Die CT verfügt heute über ein Auflösungsvermögen kleiner 0,5mm. Durch die mögliche orale, rektale oder intravenöse Gabe von Kontrastmitteln gelingt eine detaillierte Darstellung gastrointestinaler und vaskulärer Strukturen. Außerdem wird die Abgrenzung einzelner Strukturen verbessert, die Sensitivität der Tumordetektion erhöht und die genauere Beurteilung von Gefäßstrukturen und Tumervaskularisierung in Qualität und Quantität ermöglicht. Die native CT hat nur limitierte Aussagekraft, da die Dichtewerte sowohl der parenchymatösen Organe, als auch von Darmwand, Lymphknoten und tumorösen Veränderungen zwischen 10 und 80 HE liegen. Die Röntgenstrahlung wird auf dem Weg durch den Patienten abgeschwächt. Daher ist eine jeweilige Dosisanpassung an das spezifische Gewicht des Patienten sinnvoll, um die Bildqualität zu optimieren und die Strahlenexposition gleichzeitig zu minimieren.

3.3.3 die PET/CT- Fusion

Die Kombination von der PET und der CT hat das Ziel, die funktionelle Darstellung der PET-Bilder mit den morphologischen Details der CT in einem Verfahren zu fusionieren und so die Vorteile beider Modalitäten zu vereinen. „Typischerweise ist ein Zugewinn an klinisch relevanter Information im Bereich von bis zu 10% gegenüber der Kombination von unabhängig voneinander angefertigten PET- und CT-Untersuchungen zu erwarten“ (24). Da bei vielen onkologischen Fragestellungen zusätzlich zur CT bei Unklarheiten ein PET-Scan erstellt wird, ist die fusionierte Technik in diesen Fällen ideal, da sie zu einer schnellen und sicheren diagnostischen Aussage führt. Allgemeine Indikationen für die PET/CT sind das Staging bei bekanntem Tumor, Nachweis des Primarius bei CUP, Rezidivdiagnostik, zum Beispiel nach Tumormarkeranstieg, Therapiekontrolle und –planung, Biopsieführung, Abklärung der Dignität (bei einem verdächtigen Befund) und die

Entzündungsdiagnostik. Die retrospektive Fusion von getrennt voneinander angefertigten Untersuchungen führt aufgrund der Positionsveränderung (zum Beispiel durch Atemverschieblichkeit, unterschiedliche Füllungszustände des Gastrointestinaltraktes und ähnlichem) nur zu mäßigem Erfolg (25).

Um die rhythmische Verschieblichkeit des Zwerchfells und damit der angrenzenden Organe durch die Atmung zu minimieren, kann nach Protokoll geatmet, auf maximale Inspiration verzichtet, oder nachkorrigiert werden. Während die CT innerhalb sehr kurzer Zeit gefahren wird, benötigt die PET bis zu mehreren Minuten pro Bettposition und ergibt folglich einen Mittelwert vieler Atemzyklen, der besonders die Einordnung von pulmonalen oder diaphragmalen Läsionen erschwert. Um diesen Fehler zu umgehen, ist trotz des fusionierten Datensatzes die detaillierte Bewertung der Einzelmodalitäten beziehungsweise ein Vergleich nicht zu vernachlässigen. Die integrierte CT erlaubt bei hoher Auflösung und dünner Schichtdicke eine schnelle axiale oder Spiral-CT 3D-Datenakquisition und -rekonstruktion mit guter Weichteilgewebsdifferenzierung und Artefaktminimierung. Röntgenstrahlung, die nicht zur Qualitätsverbesserung der Bildgebung beiträgt, sondern nur eine zusätzliche Strahlenbelastung für den Patienten bedeutet, wird durch das erhaltene Dose Wise Programm inklusive Smart Beam Management blockiert. Auch durch die 3D-PET-Rekonstruktion lässt sich die Dosis des Radiopharmakons minimieren. Weiterhin ermöglicht das Allegro-PET-System ein Auflösungsvermögen kleiner 5 mm und dadurch wiederum eine niedrigere radioaktive Dosis und kürzere Darstellungszeiten durch die alleinige unseptierte 3D-Akquisition und den GSO-Kristall (Gadolinium Oxyorthosilikat). Hohe Homogenität (Maximierung der Trues, Reduktion der Scattered und Randon Counts), sowie hohe Zählraten und eine gute Stabilität werden durch den PIXELAR-Detektor erreicht.

Die Diagnostik ist beim PET/CT beschleunigt durch nur eine Untersuchung und den Erhalt von nur einem Befund, der bereits von Ärzten der Nuklearmedizin und Radiologie bewertet und diskutiert worden ist. Für die Untersuchung kann ein orales Kontrastmittel verwendet werden (iodiert wasserbasiert oder bariumhaltig nicht wasserlöslich). Kontrastmittel, die iod- oder bariumbasiert sind, führen zu vermehrter Absorption. Das Kontrastmittel unterstützt die Differenzierungsdarstellung des Gastrointestinaltraktes von seinen angrenzenden Strukturen.

Eine hohe Konzentration von Kontrastmittel kann im PET-Ergebnis zu Artefakten führen, wenn das CT-Bild für die Schwächungskorrektur verwendet wird und sollte mit der nicht schwächungskorrigierten PET-Aufnahme verglichen werden. Durch die Schwächungskorrektur mittels CT ist eine Schwächungsmessung mit dem PET-Gerät obsolet. Die CT zur Schwächungskorrektur der PET-Datensätze kann deren hoher Qualität dienen und ist damit Voraussetzung zur Minimierung falsch-positiver Befunde. Durch die CT-Kontrastmittel können die PET-Daten geringfügig beeinflusst werden. Durch iod- oder bariumhaltige Kontrastmittel kann die PET-Schwächungskorrektur verfälscht werden, da kontrastmittelverstärkte Regionen zu einer vermehrten Absorption führen. Dies kann zu einer Artefaktbildung im schwächungskorrigierten PET/CT-Bild führen. Auch Metalle (zum Beispiel bei Zahnersatz, Hüft-TEP, Port) können zu Artefakten führen, die jedoch in der Fusion von PET- und CT-Aufnahmen gut erkennbar sind.

Die Syntegra-Software wurde für die Datenerhebung mittels Philips-Gemini PET/CT verwendet, die eine Ganzkörperakquisition mit Schwächungskorrektur in weniger als 30 Minuten möglich macht. Die Randoms und Scattered Trues werden automatisch gemessen und korrigiert und auch der SUV wird automatisch ermittelt. Anhand verschiedener Algorithmen erfolgt eine schwächungskorrigierte, iterative Rekonstruktion, wie die 3D-RAMLA Rekonstruktion. RAMLA erstellt eine optimale Verbindung zwischen PET-Akquisition und der Rekonstruktionsgeometrie. Die Software ermöglicht weiterhin eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit den Strahlentherapeuten, da sie über das Pinnacle Radiation Therapie Planning System Zugang zur Therapieplanung haben.

In der PET erhobene Mehrspeicherungen können durch die PET/CT genau ihrer anatomischen Struktur zugeordnet werden und minimieren daher zweifelhafte Befunde. Die PET-Komponente bietet Vorteile gegenüber CT oder MRT bei Patienten mit Zustand nach operativem oder radiotherapeutischem Eingriff und solchen Patienten, deren Narbengewebe rein morphologisch schwer beurteilbar ist.

PET-Daten	
PET-Detektorenzahl und Kristallzahl	17864
Kristallgröße	4 x 6 x 20 mm
Ringdurchmesser	90 cm
Axiales FOV	18 cm
CT-Daten	
Detektorelemente	1344
Generatorleistung	60 KW
kV- Bereich	90, 120 & 140
mA – Bereich	500 mA in 1 mA
Scan- Zeit	0,5 S entspricht 360°
Schichtanzahl	variabel
Schichtdicke	0,5 – 10 mm
Rotationsgeschwindigkeit	0,5 – 2 s
Rekonstruktionszeit	0,5 s pro Schnittbild
max. SCT-Volumen	150cm / 100s

Tabelle 3: GEMINI PET/CT- Daten unter www.medical.philips.com

3.4 Strahlenbelastung

Patienten sind durch das Radiopharmakon, die Niedrigdosis-CT und Spiral-CT insgesamt einer Strahlenexposition von etwa 25 mSv ausgesetzt. Im Vergleich dazu beträgt die Exposition für ein CT-Thorax plus –Abdomen/Becken etwa 15-20 mSv. Die natürliche Strahlenexposition (aus kosmischen und terrestrischen Komponenten und aus der Inkorporation von natürlichen radioaktiven Stoffen zusammengesetzt) beträgt circa 2,5 mSv und kann je nach Region auf bis zu 10 mSv pro Jahr ansteigen. Auf Gonaden wird mit einer mittleren natürlichen Strahlenexposition von

etwa 1,1 mSv pro Jahr gerechnet, während in anderen Körperbereichen wie zum Beispiel Lunge oder Knochen aufgrund Inkorporation eine Strahlenexposition von bis zu 8,8 beziehungsweise 2,1 mSv pro Jahr angenommen wird. Die externe Komponente dieser Werte kann sich in Gegenden mit Uran im Tiefgestein, im Hochgebirge oder bei wiederholten Flugreisen um den Faktor 10 erhöhen (26).

Den Gesamtwert der Energiedosis auf das untersuchte Körpervolumen kann man durch Addition der Energiedosen der jeweils strahlenexponierten Volumina berechnen. Dabei sollte die unterschiedliche Strahlensensibilität der einzelnen Organe bedacht werden.

Die Strahleneffekte sind proportional zur Energiedosis:

$$\text{Energiedosis} = \frac{\text{Energie}}{\text{Masse}_{(\text{absorbierendes Material})}} \quad (\text{SI-Einheit: Gy, Gray})$$

Dabei muss die Energiedosis aus der Ionendosis in Luft (unter Berücksichtigung des Absorptionskoeffizienten des durchstrahlten Gewebes) berechnet werden. Der Umrechnungsfaktor ist abhängig von der Energie der Strahlung. Die Äquivalentdosis (SI-Einheit: Sv, Sievert) bezieht das Ausmaß an biologischen Veränderungen, abhängig von der Ionisationsdichte der verwendeten Strahlenart, mit ein. Die Äquivalentdosis wird folgendermaßen berechnet: $H = D * q$, wobei H die Äquivalentdosis, D die Energiedosis in Gy und q der Qualitätsfaktor ist. Für die in der CT verwendete Röntgenstrahlung beträgt der effektive Qualitätsfaktor $q = 1$, was bedeutet, dass die Äquivalenzdosis von 10 Gy auch 10 Sv ist.

3.5 Statistik

3.5.1 Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV

Anhand einer 4-Feldertafel (Abbildung 3.1) werden Sensitivität, Spezifität, PPV (Positive Predictive Value) und NPV (Negative Predictive Value) berechnet. Für jedes Gerät wurde eine entsprechende 4- Feldertafel erstellt.

Im Falle unserer Studie wurde keine Spezifität bestimmt, da beim CUP- Syndrom definitionsgemäß keine richtig negativen Fälle, d.h. Fälle, in denen es keinen Primärtumor gibt, vorkommen. So muss bei jedem Patienten mit CUP-Syndrom von

dem Vorhandensein eines Primärtumors ausgegangen werden, auch wenn kein Nachweis eines solchen gelingt.

	VALIDIERUNG (wahrer Status)			
Test(z.B.PET/CT)		+ krank	- gesund	Σ
	+	A	b	a+b
	-	C	d	c+d
	Σ	a+c	b+d	Anzahl der Patienten

$$\text{Sensitivität} = \frac{A}{a + c}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{d}{d + b}$$

$$\text{PPV} = \frac{a}{a+b}$$

$$\text{NPV} = \frac{d}{c+d}$$

Tabelle 4: 4-Feldertafel (zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV)

3.7.2 Signifikanzunterschiede nach McNemar

Die Teststatistik wurde im explorativen Ansatz (im Gegensatz zum konfirmatorischen Ansatz) durchgeführt. Explorative Statistik beschäftigt sich mit der Untersuchung von Daten, von denen nur ein eingeschränktes Wissen über ihre Zusammenhänge existiert. Das bedeutet, dass die einzelnen Signifikanzergebnisse unabhängig voneinander betrachtet werden und dass ein Vorergebnis die Wahrscheinlichkeit der Detektionsrate in einem anderen Bereich nicht beeinflusst. Beim konfirmatorischen Ansatz müsste eine eventuelle Beeinflussung in die Berechnung des Signifikanzniveaus miteingehen. Für die Bestimmung der Signifikanz des Unterschiedes in der Detektion des Primarius der unterschiedlichen Modalitäten im Vergleich wurden die Ergebnisse nach dem Test nach McNemar evaluiert. Er ist benannt nach Q. McNemar, der ihn 1947 entwickelte. Der McNemar Test ist ein nicht parametrischer Test für zwei abhängige Stichproben mit nominalen Daten. Hierbei wird anhand einer 4-Feldertafel die Homogenität der Reihen und Spalten geprüft. Dieser Test stellt nur geringe Voraussetzungen an die Verteilung der Daten und wird immer zweiseitig durchgeführt. Ist die hierbei errechnete Prüfgröße χ^2 gleich groß oder größer als der Vergleichswert der χ^2 -Verteilung (für 1 Freiheitsgrad und 95%-Quantil z. B. 3,84) , so kann man davon ausgehen, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Stichproben besteht. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt, was impliziert, dass die getroffene Aussage mit einer Wahrscheinlichkeit von $> 95\%$ korrekt ist.

Um eine Diskordanz zwischen zwei Testverfahren (zum Beispiel PET, CT oder PET/CT) an nur einem Kollektiv (hier $n = 43$) zu ermitteln, kann man nach McNemar anhand einer 4-Feldertafel testen. Betrachtet wird das Verhältnis des Unterschiedes der Patienten, die mit beiden Modalitäten auf unterschiedliche Untersuchungsergebnisse kamen, bezogen auf die Patientenzahl des Gesamtkollektivs. Die Nullhypothese besagt dabei, dass sich die Häufigkeit in den Stichproben nicht signifikant und damit nur zufällig voneinander unterscheiden: $p_{ij} = p_{ji}$ für $i, j = 1, 2$ (das heißt: $p_{12} = p_{21}$), die Alternativhypothese H_1 geht von $p_{ij} \neq p_{ji}$ aus.

	TEST B (zum Beispiel PET/CT)			
Test A (zum Beispiel Validierung)		Stichprobe positiv	Stichprobe negativ	Σ
	Stichprobe positiv	A	b	$a+b=n_1$
	Stichprobe negativ	C	d	$c+d=n_2$
	Σ	$a+c$	$b+d$	Anzahl der Patienten

Prüfgröße:

$$\chi^2 = \frac{(b - c - 1)^2}{b + c + 1}$$

Freiheitsgrad = 1

Tabelle 5: Beispielschema der zugehörigen 4-Feldertafel nach **Mc.Nemar**

4. Studienergebnisse

Im folgenden Schema 1 werden die Einzelmodalitäten PET, CT und PET/CT in Bezug auf Findung des Primärtumors bei den 43 Studienpatienten verglichen.

	CT	PET	PET/CT
Positiv	3	9	10
Sensitivität	7%	21%	23%
Negativ	40	34	33

Schema 1: Ergebnisse der CT, PET und PET/CT im Gesamtkollektiv

4.1 Ergebnisse der jeweiligen Untersuchungsmodalität

4.1.1 Ergebnisse der CT-Untersuchung

Bei insgesamt 3/43 Patienten konnte der Primärtumor in der CT diagnostiziert werden.

Dabei handelte es sich im ersten Fall um einen 38-jährigen männlichen Patienten mit einem Karzinoid der Lunge. Vor der in der Studie verwendeten PET/CT erhielt der Patient zwei Voruntersuchungen im Klinikum Großhadern. Es wurde eine CT-Untersuchung des Abdomens und Beckens, sowie eine Röntgenaufnahme der Lendenwirbelsäule in zwei Ebenen durchgeführt. Der Patient zeigte in der PET/CT ossäre und pulmonale Metastasen.

Im zweiten Fall handelte es sich um ein Bronchialkarzinom bei einem 58-jährigen männlichen Patienten, der vor der Studienuntersuchung drei Voruntersuchungen im Klinikum Großhadern durchlief. Dabei wurde neben zwei Sonographien des Abdomens und Retroperitoneums eine Röntgen-Thorax-Untersuchung in zwei Ebenen sowie eine CT-Thorax durchgeführt. Der Patient zeigte hierbei innerhalb der

Voruntersuchungen mediastinale Lymphknotenmetastasen. Histologisch konnte ein Adenokarzinom gesichert werden.

Auch im dritten Fall handelte es sich um ein Bronchialkarzinom. Die 53-jährige Patientin hatte in der Vorgeschichte bereits ein fokal-duktales Mammakarzinom. Vor der PET/CT hatte die Patientin insgesamt 12 Voruntersuchungen im Klinikum Großhadern, wobei es sich dabei vorwiegend um Mammographien und Skelettszintigraphien handelte, sowie um eine CT-Thorax. Die Patientin zeigte Lymphknotenmetastasen in unterschiedlichster Lokalisation, histologisch wurde ein undifferenziertes Karzinom ermittelt. (Abbildung 8)

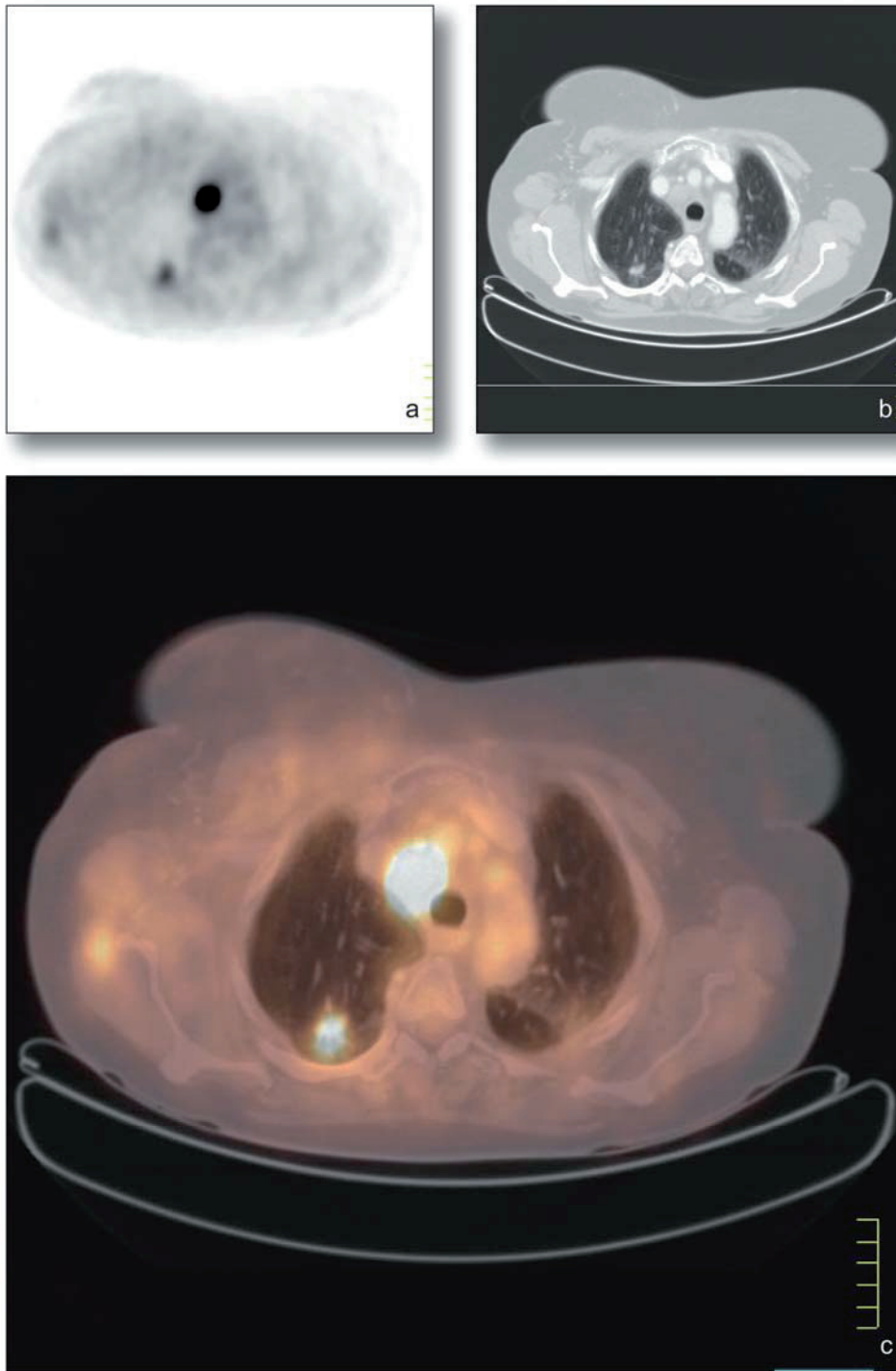


Abbildung 8: Bronchialkarzinom mit mediastinaler Lymphknotenmetastase; der Primärtumor konnte in der PET (a), der CT (b) und in der kombinierten PET/CT (c) diagnostiziert werden.

Bei 40 Patienten wurde in der CT als Einzelmodalität kein Primärtumor detektiert.

In zwei Fällen kam es in der CT zu falsch positiven Befunden:

Beim ersten Fall handelte es sich um einen 49-jährigen männlichen Patienten, bei dem in der CT ein Mundbodenkarzinom beschrieben wurde. Dieser Befund konnte weder im PET oder PET/CT, noch in nachfolgenden Untersuchungen bestätigt werden. Der Patient zeigte multiple Lymphknotenmetastasen, aus denen histologisch ein Plattenepithelkarzinom differenziert werden konnte, und außerdem eine pulmonale Metastase. Der Patient hatte insgesamt 4 Voruntersuchungen. Neben einer Röntgenuntersuchung des Schädels wurde bei dem Patienten jeweils eine CT des Halses, Thorax und Abdomens angefertigt.

Beim zweiten falsch positiven CT-Befund handelte es sich um ein fälschlicherweise diagnostiziertes Bronchialkarzinom bei einem 49-jährigen männlichen Patienten. Der Patient, der vor der PET/CT-Untersuchung insgesamt 14 Voruntersuchungen durchlief, zeigte mehrere Knochenmetastasen und eine Pleurakarzinose. Neben diversen CT- Voruntersuchungen von unter anderem Thorax, Hals, Brust- und Halswirbelsäule, Schädel und Abdomen, erhielt der Patient wiederholt Röntgenthoraxuntersuchungen in zwei Ebenen. Histologisch wurde bei diesem Patienten ein Adenokarzinom gesichert.

4.1.2 Ergebnisse der PET-Untersuchung

In der PET konnte in neun Fällen der Primärtumor richtig diagnostiziert werden. Neben den in der CT ebenfalls diagnostizierten Tumoren, die unter 4.1.1 beschrieben wurden, konnte die PET sechs weitere Tumoren identifizieren.

Dabei handelte es sich um einen 61-jährigen männlichen Patienten, bei dem ein Adenokarzinom vom diffusen Typ des Magens gesichert werden konnte. In seiner Vorgeschichte wies der Patient 5 Voruntersuchungen auf, die jeweils zu keinem Ergebnis führten. Dabei wurden jeweils eine CT-Aufnahme des Halses, des Thorax, Abdomens, des Beckens und der Nasennebenhöhlen angefertigt. Außerdem sind in den Unterlagen eine Röntgenthoraxuntersuchung und eine Orthopantomographie beschrieben. Der Patient wies eine paragastrale Lymphknotenmetastase auf. (Abbildung 9)

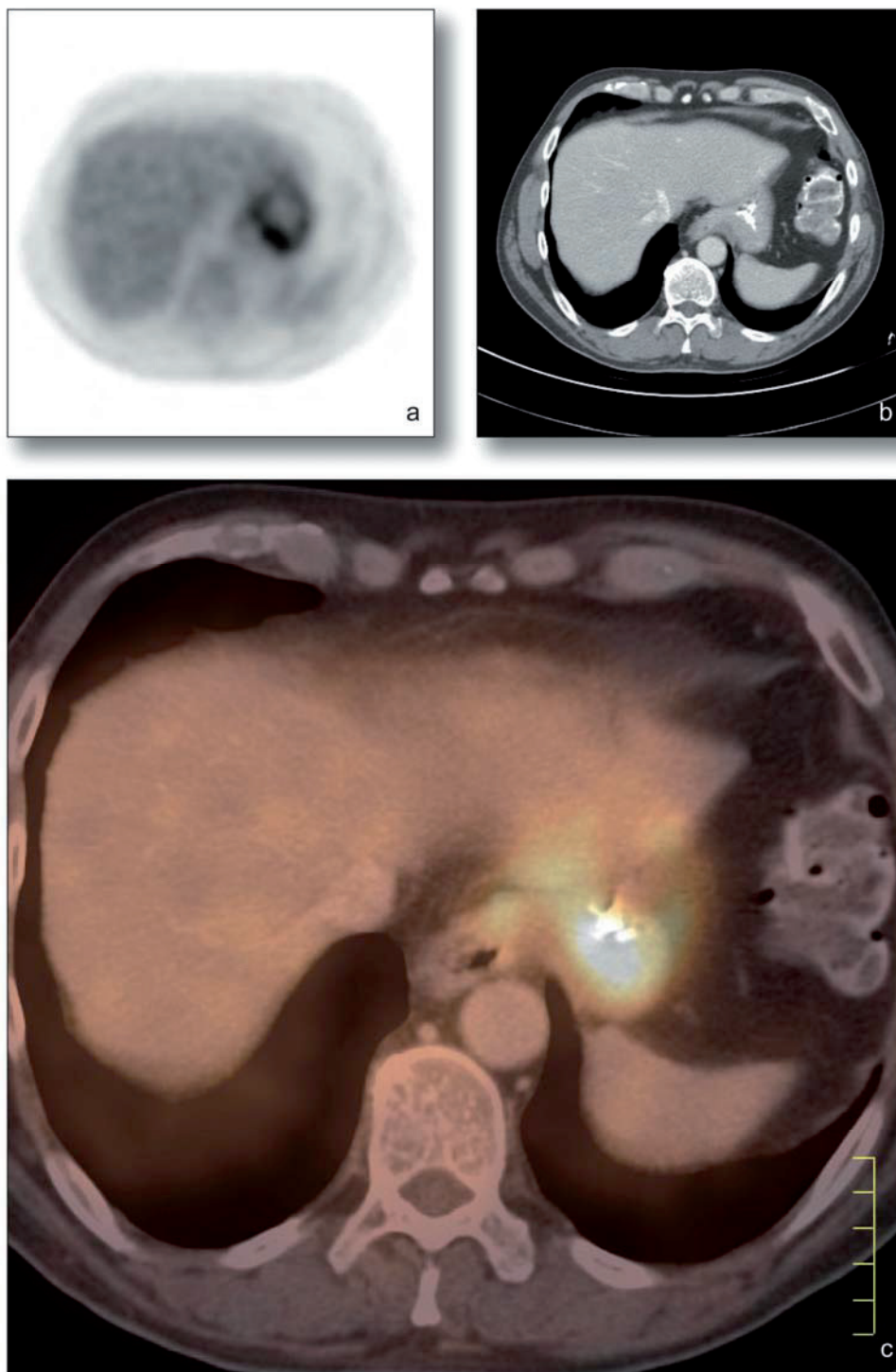


Abbildung 9: Patient mit einem Magenkarzinom vom diffusen Typ, das nur in der PET (a) und der PET/CT (c), nicht jedoch in der CT (b) diagnostiziert werden konnte

Beim nächsten Fall handelt es sich um eine 46-jährige Patientin mit einem Cervixkarzinom. Bei der Patientin konnten in der Vorgeschichte mehrere cervikale Lymphknotenmetastasen links gesichert werden, die sich histologisch als Plattenepithelkarzinome erwiesen. Diese Metastasen konnten auch in der PET-Untersuchung bestätigt werden. Die Anzahl der Voruntersuchungen konnte von der ambulant untersuchten Patientin nicht eruiert werden.

Beim nächsten richtig detektierten Primarius handelte es sich um ein Mundbodenkarzinom, dass bei einem 48-jährigen männlichen Patienten gefunden wurde. Histologisch handelte es sich dabei um ein Plattenepithelkarzinom. In der Vorgeschichte erhielt der Patient sieben Voruntersuchungen. Dabei wurde neben Röntgenthoraxuntersuchungen und Abdomensonographie auch eine MRT des Thoraxraumes und eine CT von Thorax, Hals und Nasennebenhöhlen durchgeführt, in denen die Primariussuche ergebnislos blieb. (Abbildung 10)

Weiterhin konnte bei einer 73-jährigen Patientin ein Adenokarzinom des Magens über die PET diagnostiziert werden. Die Anzahl der Voruntersuchungen konnte von der ambulant untersuchten Patientin nicht eruiert werden. In der durchgeführten PET wurden bei Z.n. laparoskopischer Exploration mit Entnahme von Lymphknotenmetastasen keine weiteren Metastasen beschrieben.

Des Weiteren konnte ein Parotiskarzinom detektiert werden. Histologisch handelte es sich dabei um ein adenoid-zystisches Karzinom. Die 64-jährige Patientin hatte eine CT als Voruntersuchung, bei der eine ergebnislose Punktion durchgeführt wurde. Filiae konnten bei Z.n. cervicaler Lymphknotendisektion nicht mehr nachgewiesen werden.

Beim letzten hier zu beschreibenden Fall handelte es sich um eine 59-jährige Patientin mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Bei dieser Patientin wurden im Vorfeld 5 Voruntersuchungen durchgeführt. In einer vorher durchgeführten PET/CT wurde ein Tumor der Glandula parotis beschrieben, der sich als Lymphknotenmetastase herausstellte. Zusätzlich wurden mehrere ergebnislose Mammographien und auch eine MRT der Mammae durchgeführt.

Bei 36 Patienten wurde in der PET als Einzelmodalität kein Primärtumor entdeckt.

Die PET ergab zwei falsch positive Befunde.

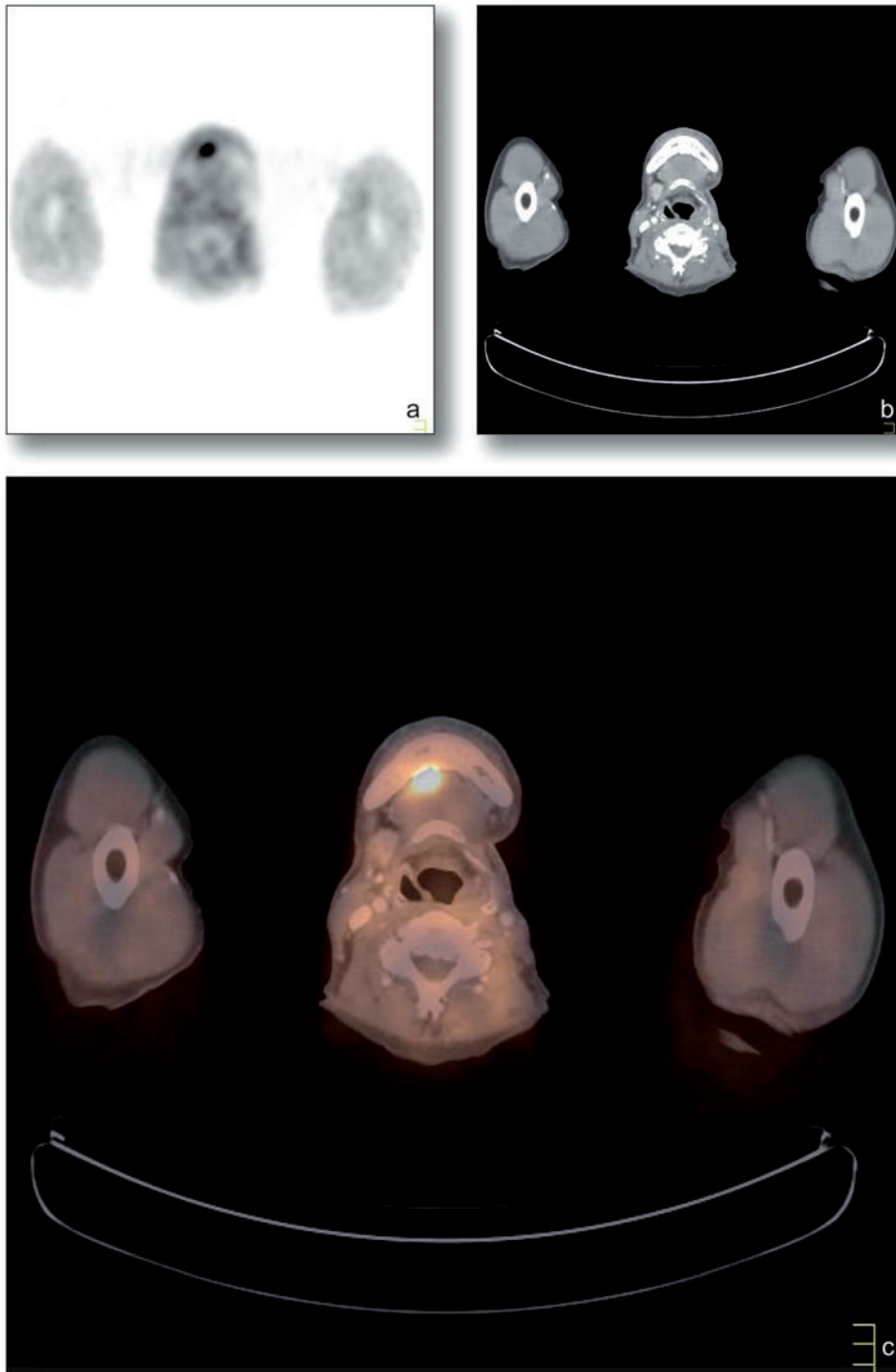


Abbildung 10: Patient mit einem Mundbodenkarzinom als Primärtumor, der sowohl in der PET (a), als auch in der kombinierten PET/CT (c) diagnostiziert werden konnte, in der CT (b) als Einzelmethode jedoch dem Nachweis entging

Im ersten Fall handelte es sich um einen 47-jährigen männlichen Patienten, bei dem ein Pharynxkarzinom beschrieben wurde, das im weiteren Verlauf nicht bestätigt werden konnte. Der Patient zeigte multiple Lymphknotenmetastasen im Bereich des Halses, bei denen die histologische Aufarbeitung ein Plattenepithelkarzinom ergab. Vor der PET/CT-Untersuchung durchlief der Patient im Klinikum Großhadern zwei Voruntersuchungen, zum einen eine Röntgenthorax-, zum anderen eine Knochenszintigraphie-Untersuchung.

Beim zweiten falsch positiven Befund wurde ein Karzinom der Glandula submandibularis beschrieben, das in weiterführenden Untersuchungen nicht gesichert werden konnte. Die 56-jährige weibliche Patientin hatte eine PET-Untersuchung als Voruntersuchung im Klinikum Großhadern. Bei der Patientin wurden mehrere axilläre Lymphknotenmetastasen beschrieben aus denen histologisch ein Adenokarzinom differenziert werden konnte. (Abbildung 11)

4.1.3 Ergebnisse der PET/CT- Untersuchung

In der PET/CT wurde bei zehn von den insgesamt 43 Patienten der Primärtumor richtig beschrieben. Davon sind neun Tumoren bereits unter 4.1.1 und 4.1.2 beschrieben.

Bei dem Fall, der ausschließlich in der fusionierten PET/CT-Untersuchung detektiert werden konnte, handelte es sich um ein Plattenepithelkarzinom der Lunge bei einem 71-jährigen männlichen Patienten. Bei diesem Casus wurden 8 Voruntersuchungen durchgeführt. Dabei wurde neben einer Beckenübersichtsaufnahme die Brust- und Lendenwirbelsäule in zwei Ebenen aufgenommen. Weiterhin wurden eine MRT der Brust- und Lendenwirbelsäule durchgeführt und es entstanden CT-Aufnahmen von Thorax und Abdomen neben einer CT-Angiographie der thorakalen Aorta. Bei dem Patienten wurden im PET/CT ossäre Metastasen diagnostiziert.

Bei 33 Patienten wurde in der kombinierten PET/CT- Untersuchung kein Primärtumor entdeckt.

In der PET/CT ergab sich ein falsch positiver Befund Im Sinne eines fälschlicherweise vermuteten Karzinoms der Glandula submandibularis.

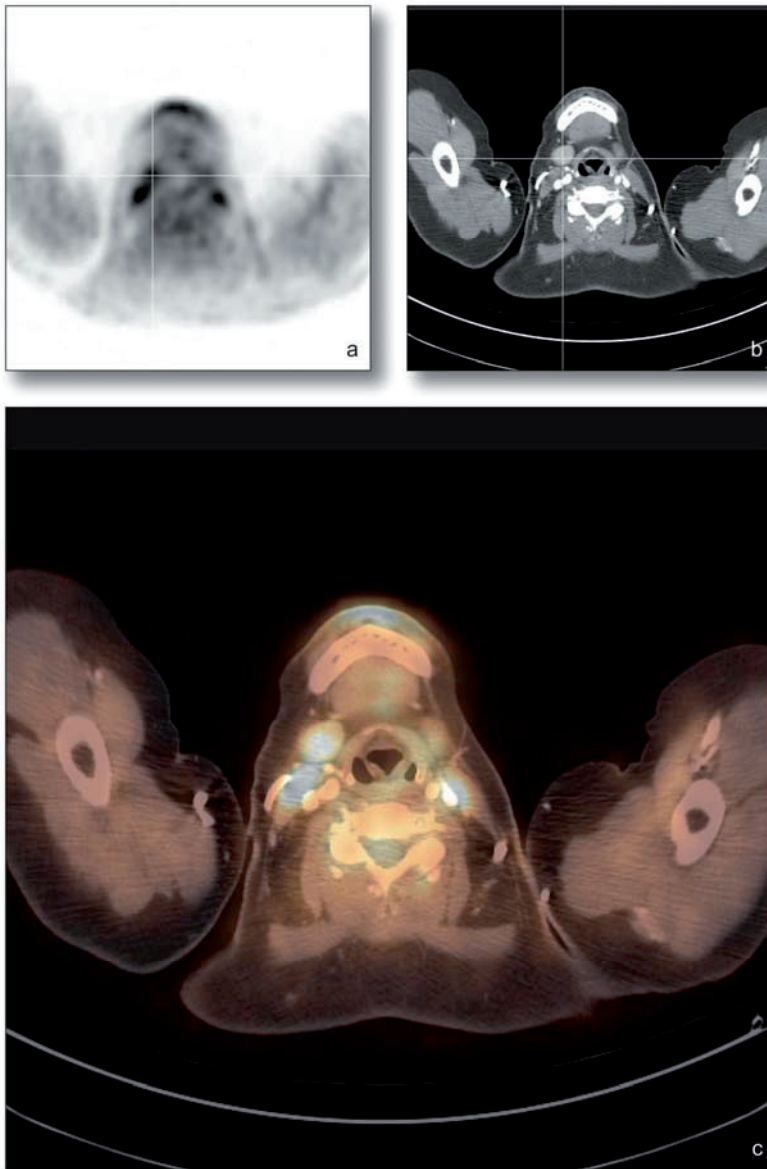


Abbildung 11: In diesem Fall wurde in der PET (a) und PET/CT (c) ein falsch positives Karzinom der Glandula submandibularis vermutet, das jedoch im Verlauf nicht bestätigt werden konnte

4.2 Vergleich von PET, CT und PET/CT

Vergleicht man die Ergebnisse der einzelnen Modalitäten, ist evident, dass sowohl in der PET, als auch in der PET/CT deutlich mehr Primärtumoren richtig diagnostiziert werden konnten als in der CT. Während in der CT nur drei Primärtumoren richtig identifiziert werden konnten (entspricht 7%), waren es in der PET neun (entspricht

21%) und in der PET/CT zehn (entspricht 23%) Primären. Die richtige Primärtumoridentifizierung in der CT im Vergleich zur PET ergaben einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$). Insgesamt konnten in der PET im Vergleich zu CT sechs Primärtumoren mehr richtig identifiziert werden. Auch der Unterschied zwischen CT und PET/CT in Bezug auf die richtige Primärtumorfindung ist signifikant. ($p < 0,05$) In der PET/CT konnten im Vergleich zur CT sieben Primärtumoren zusätzlich identifiziert werden. Zwischen PET und PET/CT ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,50$). In der PET/CT konnte im Vergleich zur PET nur ein Primärtumor zusätzlich richtig diagnostiziert werden.

4.3 In Folgeuntersuchungen detektierte Primärtumoren

Beim Großteil der Patienten ohne Diagnose des Primärtumors in der PET/CT wurde auch in nachfolgenden Untersuchungen kein Primarius detektiert. Bei vier Patienten (entspricht 9%) konnte in späteren Untersuchungen ein Primärtumor lokalisiert werden. Dabei handelte es sich im ersten Fall um ein Tonsillenkarzinom, dass bei einer 58-jährigen Patientin während einer CT-Schädel-Untersuchung sechs Wochen nach der PET/CT-Untersuchung identifiziert werden konnte. Bei der PET/CT wurden zervikale Lymphknotenmetastasen beschrieben. (Abbildung 12)

Im zweiten Fall handelt es sich um eine 67-jährige Patientin, bei der in einer CT-Thorax drei Monate später ein großzelliges Bronchialkarzinom diagnostiziert werden konnte. Die Patientin hatte zwischenzeitlich drei ergebnislose Röntgenthoraxuntersuchungen.

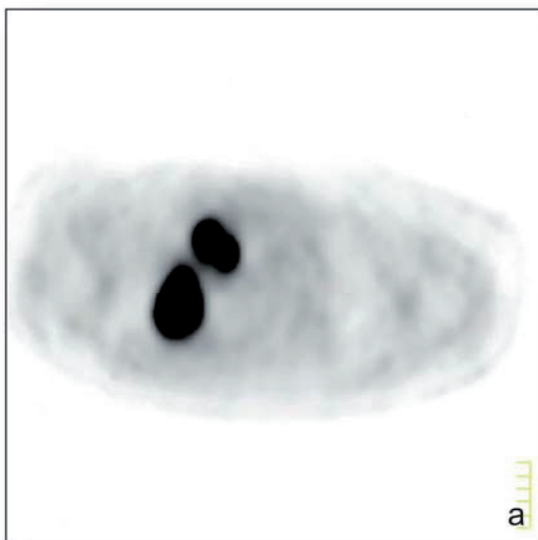


Abbildung 12: Ausgedehnte zervikale Lymphknotenmetastasen sowohl in der PET (a), als auch in der CT (b). Der Primarius (Tonsillenkarzinom) konnte in der PET/CT hingegen nicht diagnostiziert werden

In der PET/CT- Untersuchung konnten lediglich eine Pleurakarzinose und ossäre Metastasen beschrieben werden.

Auch beim nächsten Fall wurde in Nachuntersuchungen ein großzelliges Bronchialkarzinom diagnostiziert. Der Primärtumor konnte bei der 42-jährigen Patientin sieben Monate nach der PET/CT- Untersuchung in einer CT des Thorax detektiert werden. In der PET/CT wurden Metastasen der zervikalen und axillären Lymphknoten neben einer Lebermetastase beschrieben.

Beim vierten Fall handelte es sich um einen 52-jährigen männlichen Patienten, bei dem sechs Monate nach der hier beleuchteten PET/CT ein Plattenepithelkarzinom des Hypopharynx diagnostiziert werden konnte. Der Patient hatte neben spiegeloptischen Untersuchungen, zwei Röntgenthoraxuntersuchungen und einer CT des Thorax keine weiteren Voruntersuchungen. Der Primärtumor wurde bei einer PET/CT-Untersuchung als Nachuntersuchung diagnostiziert. Bei diesem Patienten konnten in der ersten PET/CT-Untersuchung neben diversen Lymphknotenmetastasen auch ossäre, hepatische und intestinale Metastasen beschrieben werden.

Insgesamt 29 der 43 beobachteten Patienten (entspricht 67%) blieben für die Dauer der Studie ohne Diagnose des Primärtumors.

4.4 detektierte Metastasen bezogen auf Läsionsgebiete

4.4.1 ossäre Metastasen

In der CT konnten bei sechs Patienten insgesamt acht ossäre Metastasen identifiziert werden, während in der PET-Untersuchung ebenfalls bei sechs Patienten 13 Metastasen detektiert werden konnten. In der PET/CT konnten bei sieben Patienten 17 Knochenmetastasen beschrieben werden. Somit ergibt sich ein Vorteil in der Detektion von Knochenmetastasen in der PET/CT und PET als Einzelmodalität im Gegensatz zur CT. Dies trifft insbesondere für Rippen-, Wirbelsäulen- und Extremitätenmetastasen zu.

4.4.2 pulmonale Metastasen

Der Anteil der in der CT und PET/CT beschriebenen Lungenmetastasen ist größer als der Anteil, der in der PET detektiert werden konnte. Insgesamt wurden in der PET bei sechs Patienten acht Metastasen beschrieben, während in der CT bei sieben Patienten 12 Metastasen und in der PET/CT-Fusion bei acht Patienten insgesamt 14 pulmonale Metastasen identifiziert werden konnten.

4.4.3 Lymphknotenmetastasen

Nach den Ergebnissen unserer Studie ergibt sich, dass ein weitaus größerer Anteil an Lymphknotenmetastasen durch die PET beziehungsweise durch die PET/CT detektiert werden konnten als durch die CT. Allerdings wurde in der PET ein erheblicher Anteil falsch positiver Lymphknoten beschrieben, die sich in der PET/CT als fokale FDG-Speicherungen im mediastinalen Fettgewebe herausstellten.

4.3.3.1 zervikale Lymphknoten

In der CT sind bei fünf Patienten insgesamt 19 zervikale Metastasen beschrieben worden, während in der PET und PET/CT bei sieben Patienten 25 Metastasen detektiert werden konnten. Im zervikalen Bereich wurde in der PET als Einzelmodalität eine Metastase als falsch positiv bewertet, die sich in der PET/CT als fokale FDG-Speicherung im zervikalen Fettgewebe herausstellte.

4.3.3.2 axilläre Lymphknoten

Axilläre Lymphknoten wurden in allen drei Modalitäten bei vier Patienten beschrieben, wobei in der CT fünf, in der PET sechs und in der PET/CT sieben Metastasen identifiziert wurden.

4.3.3.3 sonstige Lymphknoten

Während in der PET/CT bei 14 Patienten insgesamt 49 Lymphknotenmetastasen detektiert wurden, wurde in der PET bei 11 Patienten 41 Metastasen beschrieben. In der CT fanden sich bei 10 Patienten 34 Metastasen. In der PET als Einzelmodalität wurden aus obig beschriebenen Gründen insgesamt neun Mehrspeicherungen falsch positiv als Lymphknotenmetastasen interpretiert.

4.4.4 Lebermetastasen

In der PET wurden bei drei Patienten insgesamt zwölf Metastasen beschrieben. In der PET/CT wurden 16 hepatische Herde bei fünf Patienten als Metastasen bewertet. In der CT wurden neben diesen 16 hepatischen Metastasen bei 3 Patienten 5 Läsionen falsch positiv als Metastasen beschrieben, die aufgrund der nicht erhöhten FDG-Speicherung als nicht maligne eingestuft wurden.

4.4.5 sonstige Metastasen

Bei der CT-Untersuchung wurden bei vier Patienten insgesamt sechs Metastasen erfasst. Es handelte sich um zwei cerebrale Metastasen sowie jeweils um eine Metastase der Thoraxwand, der Nebenniere und eine Weichteilmetastase gluteal, sowie um eine Pleurakarzinose. In der PET und PET/CT-Untersuchung wurden bei sechs Patienten insgesamt 8 Metastasen detektiert. Neben den auch in der CT entdeckten Metastasen zeigte die PET zusätzliche Metastasen des Uterus und der Leberkapsel.

5. Diskussion

5.1 Stellenwert der Detektion von Primärtumoren beim CUP-Syndrom

Insgesamt ist die Prognose für Patienten mit CUP-Syndrom schlecht. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wird stark von der Identifikation des Primärtumors und dessen Lokalisation und Metastasierungsmuster beeinflusst. So konnte gezeigt werden, dass die 3-Jahres Überlebensrate von Patienten, bei denen ein oropharyngeales Malignom als Primärtumor identifiziert wurde, nach Therapie fast 100% beträgt, wobei die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit unbekanntem Primärtumor entsprechend nur 58% beträgt (27).

Auch wenn bei Patienten mit zervikalen Lymphknotenmetastasen kein Primärtumor entdeckt werden kann, so hat die Diagnostik der exakten Lokalisierung der Metastasierung Einfluss auf die Therapie und die Prognose. Dies konnte in einer retrospektiven Studie von Hauswald et al., gezeigt werden, bei der die Ergebnisse von insgesamt 84 Patienten mit CUP, die mittels Radiotherapie, platinbasierter Chemotherapie und chirurgischer Intervention behandelt wurden, ausgewertet wurden (28). Diese Tatsachen führen dazu, dass ein hoher diagnostischer Aufwand betrieben wird, der für den Patienten häufig physisch wie psychisch belastend und mit langen Krankenhausaufenthalten und korrelierend hohen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden ist. Bei über 40% der Patienten bleibt der Primärtumor trotz ausführlicher Diagnostik unbekannt (29). In diesen Fällen kann eine optimale Therapie der Patienten nicht gewährleistet werden.

Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie existierten verhältnismäßig wenige Studien, die sich mit der Wertigkeit der PET/CT bei der Diagnostik des CUP-Syndroms befassten. Im Laufe der getrennten PET- und CT-Weiterentwicklung kam es zunächst parallel zu Fortschritten. Beide Methoden ergänzen einander und sollten zum Wohle des Patienten nicht ausschließlich separat verwendet werden. Die CT gilt seit jeher als schnelle und zuverlässige Modalität, auf breitem Gebiet einsetzbar mit guter Qualität und Auflösung. Trotz Einführung der Kernspintomographie in den 80er Jahren, hat die CT ihre große Rolle in der onkologischen Diagnostik nicht verloren. Die PET wird als Ganzkörperdiagnostik bei vielen Krebsentitäten eingesetzt. Im

Vergleich zur CT hat sie ein geringes Auflösungsvermögen, größeres Korrekturbedürfnis und erfordert einen verhältnismäßig langen Untersuchungszeitraum. Die Ganzkörperdiagnostik erreicht klinische Relevanz durch das Ermöglichen einer akkuraten Diagnostik in nur einem Untersuchungsgang. Die kombinierte PET/CT erlaubt durch die Fusion von Funktion und Morphologie eine akkurate Tumorlokalisation und somit ein verbessertes Staging. In Studien zu unterschiedlichen malignen Erkrankungen kommen die Autoren auf eine Überlegenheit der PET/CT gegenüber dem Vergleich von PET und CT in bis zu 49% der Fälle (in 14% die Therapie beeinflussend) (30).

5.2 Ergebnisinterpretation und –vergleich mit internationalen Daten

Neben 3 Primärtumoren, die bei unserer Studie in allen 3 Modalitäten korrekt detektiert werden konnten, erfassten die PET zusätzlich 6 Primärtumoren und die PET/CT noch einen weiteren Primarius. Sowohl PET, als auch PET/CT waren in dieser Studie der CT signifikant überlegen, der Unterschied zwischen PET und PET/CT war nicht signifikant.

In allen drei Modalitäten wurde ein falsch-positiver Primärtumor diagnostiziert. Bei vier Patienten gelang in nachfolgenden Untersuchungen der Nachweis eines in der PET/CT nicht diagnostizierten Primärtumors.

In vielen Studien wird die Überlegenheit der PET bei der Auffindung von Primärtumoren bei CUP- Syndrom im Gegensatz zu konventionellen Bildgebungsmodalitäten beschrieben (diese beinhalten z.B. Sonographie, MRT, Röntgen, Skelettszintigraphie und CT). Die PET nimmt eine zunehmend wichtige Rolle ein, insbesondere wenn die CT-Aufnahmen eines Patienten zweideutig interpretiert werden können. Die PET als sensitive Bildgebungsmodalität stellt metabolische Vorgänge in vivo dar und ist nicht invasiv. In der Cochrane- Bewertung nuklearmedizinischer Untersuchungsverfahren ist sie mit A, also dem höchsten Niveau an Evidenz bewertet worden (31).

In einer Meta-Analyse von Delgado-Bolton et al. wurden insgesamt 15 Studien zu dem Thema Identifikation von Primärtumoren bei CUP mittels FDG-PET verglichen (4). Hierbei wurde deutlich, dass trotz vorhandener Qualitätsunterschiede innerhalb der Studien die Ergebnisse insgesamt vergleichbar waren. So konnte bei 43% der insgesamt 298 Patienten mit CUP- Syndrom ein Primärtumor in der PET detektiert

werden. Insgesamt wird in dieser Meta-Analyse die PET als sinnvolle Untersuchungsmethode bei Patienten mit CUP-Syndrom zur Primärtumorfindung beschrieben, da sie bei einer mittleren Spezifität von 71% eine hohe Sensitivität von 87% zeigte. Außerdem gab es nur relativ wenig Fälle, bei denen in der FDG-PET kein, jedoch in Folgeuntersuchungen der Primärtumor diagnostiziert werden konnte, was auch durch die Ergebnisse unserer Studie untermauert wird. Die Autoren folgern daraus, dass die FDG PET bereits als initiale diagnostische Modalität beim CUP-Syndrom eingesetzt werden sollte.

Eine aktuellere Meta-Analyse von Kwee et al. inkludierte 11 Studien mit insgesamt 433 Patienten mit CUP-Syndrom (29). Die Meta-Analyse ergab hierbei einen Primärtumornachweis bei 37% der Patienten. Insgesamt waren die Ergebnisse der untersuchten Studien sehr heterogen, was auch an der großen Bandbreite der Häufigkeit von diagnostizierten Primärtumoren (22-73%) ersichtlich ist.

Bohuslavizki et al. untersuchten insgesamt 53 Patienten mit zervikalen und extrazervikalen Metastasen, bei denen trotz konventioneller Diagnostik kein Primärtumor aufgefunden werden konnte (32). In der PET-Untersuchung konnten insgesamt 20 Primärtumoren (=38%) aufgedeckt werden, wobei durch eine nachfolgende Histologie die Diagnose gesichert wurde. In zusätzlichen 6 Fällen ergab die PET falsch-positive Ergebnisse, hauptsächlich im Bereich des Rachenraumes. Ein Patient verweigerte nach der PET jede weitere Untersuchung, wodurch der bei ihm vermutete Primarius nicht histologisch gesichert werden konnte. Bei 26 Patienten blieb sowohl in der PET, als auch in nachfolgenden Untersuchungen der Primärtumor unauffindbar. Schlussfolgernd beschreiben die Autoren den eindeutigen Nutzen der PET bei Patienten mit CUP, da bei über einem Drittel der Patienten dieser Studie ein Primärtumor detektiert werden konnte und die PET sowohl bei der Biopsieplanung, als auch bei therapeutischen Entscheidungen eine wegweisende Rolle spielt.

In einer Studie von Alberini et al. konnte bei 33 von 41 CUP-Patienten (80%) in der PET ein Primärtumor nachgewiesen werden (33). Dabei handelte es sich in 16 Fällen um Bronchialkarzinome, die in 12 Fällen auch in der CT, aber in nur 3 Fällen mittels konventionellen Röntgenuntersuchungen detektiert werden konnten. Bei 11 Patienten (27%) dieser Studie hatte die PET Einfluss auf das weitere therapeutische Procedere. Die hohe Sensitivität dieser Studie muss allerdings kritisch bewertet

werden. Es ist zu diskutieren, ob die Patienten vor der PET keiner ausführlichen Diagnostik zugeführt wurden, was jedoch zur Definition eines CUP-Syndroms notwendig ist. Dies wird auch durch den hohen Prozentsatz an Bronchialkarzinomen deutlich, die auch mittels CT oder sogar konventioneller Röntgenaufnahme diagnostiziert werden konnten. Die differente Anzahl an Voruntersuchungen ist mutmaßlich auch die Erklärung für die vergleichsweise geringe Sensitivität in unserer Studie.

Eine relativ hohe Sensitivität (62%) und Spezifität (82%) der FDG-PET/CT fand sich in einer Studie von Fencl et al. mit einem hohen Patientenkollektiv (n=190), wobei jedoch nicht alle dieser Patienten den Einschlusskriterien eines CUP-Syndroms (histologisch gesicherte Metastasen) gerecht wurden (34). Auch in dieser Studie ist das Ausmaß der Vordiagnostik nicht beschrieben, so dass keine Rückschlüsse auf die Gründe der hier nachgewiesenen hohen Sensitivität möglich sind.

Dagegen war in einer prospektiven Studie von Kole et al. mit 29 Patienten der Nutzen der PET vergleichsweise gering, da nur bei 7 Patienten (24%) der Primärtumor über die PET identifiziert werden konnte (35). Bei vier Patienten führte die PET-Diagnostik zu einer Änderung des therapeutischen Konzeptes und das mittlere Überleben der Patienten wurde durch die Ergebnisse der PET-Untersuchung in dieser Studie nicht beeinflusst. In einer aktuellen prospektiven Studie konnte die FDG PET/CT bei insgesamt 136 Patienten mit CUP Syndrom und extra-zervikalen Metastasen bei 38 dieser Patienten den Primärtumor lokalisieren, so dass auch in dieser Studie die Detektionsrate deutlich geringer im Vergleich zu den älteren retrospektiven Studien lag (36). Diese Ergebnisse werden bestätigt durch Pak et al., die eine Detektionsrate der FDG PET/CT von 9,6% bei 51 Patienten mit CUP-Syndrom beschreiben (37). Allerdings konnte bei den restlichen Patienten auch während des follow-ups kein zusätzlicher Primärtumor lokalisiert werden.

In einer Studie von Greven et al. zur Detektion okkulter Kopf- und Halstumoren wird erläutert, dass die PET keinen wesentlichen Vorteil gegenüber konventionellen Untersuchungsmethoden zeigt (38). Die Autoren berichteten von lediglich 8% (1 Patient von insgesamt 13 untersuchten Patienten) Primärtumoren, die mit der PET als Untersuchungsmodalität entdeckt werden konnten und von einer hohen Rate falsch-positiver Ergebnisse. Allerdings konnte dieses stark von der Mehrzahl entsprechender Studien abweichende Ergebnis von den Autoren nicht ausreichend

erklärt werden. Die Aussagekraft der Studie wird auch von der geringen Patientenzahl beeinträchtigt. Es gab hinsichtlich Material und Methode oder sonstigen Kriterien keine größeren Differenzen zu den anderen Studien und es fällt schwer, die deutlich diskordanten Ergebnisse zwischen den verschiedenen Studien zu erklären. Möglicherweise spielen technische Limitationen eine Rolle, da es sich hier um eine ältere Studie aus dem Jahr 1999 handelt.

Die insgesamt hohe Variation der Sensitivitäten der Studien könnte eventuell durch Unterschiede in dem Ausmaß der Vordiagnostik erklärt werden. Bedauerlicherweise gibt jedoch keine Studie die Anzahl und Art der Vordiagnostik an, so dass diesbezüglich keine Vergleiche unternommen werden können.

Für die PET sprechen ihre diagnostische Aussagekraft, da funktionelle Veränderungen anatomischen häufig vorausgehen, sowie die hohe Sensitivität bei der Erfassung von Weichteil- und Organmetastasen, vor allem aber von Lymphknotenmetastasen. Das CUP- Syndrom als Multisystemerkrankung kann den gesamten Körper betreffen. Da meisten Malignome trotz unterschiedlicher Histologie und Lokalisation eine erhöhte FDG-Speicherung aufweisen, ermöglicht die PET eine Untersuchung des ganzen Körpers in einem Untersuchungsgang. Somit ist in der PET zum einen die Identifikation des Primärtumors, aber gleichzeitig auch ein korrektes Staging mit Lokalisation der Metastasen möglich. Diese hohe Sensitivität in der Diagnostik von vielen unterschiedlichen malignen Erkrankungen (39), die in verschiedensten Tumorentitäten wie Bronchialkarzinome oder Mammakarzinomen der konventionellen Diagnostik überlegen ist (40), sowie die Möglichkeit einer Ganzkörperdiagnostik in einem Untersuchungsgang lassen folgerichtig auch den Einsatz bei Patienten mit CUP-Syndrom vielversprechend erscheinen.

Ein Schwachpunkt der PET ist hingegen die teils eingeschränkte Fähigkeit zwischen Tumorgewebe und regenerativem, beziehungsweise inflammatorischem Gewebe zu diskriminieren, wodurch auch postoperative Veränderungen oder perkutane Biopsien mit z.B. nachfolgenden Hämorrhagien zu falsch positiven Ergebnissen führen können. Da FDG nicht tumorspezifisch ist, können sich durch die physiologische Tracerverteilung (in braunem Fettgewebe, durch Darm- oder Muskelaktivität oder bei postoperativen Reparaturvorgängen), Blutpoolaktivitäten der großen Gefäße, Infektionen und granulomatöse Erkrankungen (wie Tuberkulose, Sarkoidose) ohne die Möglichkeit einer exakten anatomischen Zuordnung falsch positive Befunde

ergeben. Daher sollten nicht eindeutige, abnorme PET-Befunde durch weitere Diagnostik korreliert werden, um entsprechende Patienten vor einer falschen Therapie zu bewahren (30, 41).

Hier ist die morphologische Information der CT-Komponente der kombinierten PET/CT zur Erhöhung der Spezifität hilfreich, da die Korrelation mit der CT in den allermeisten Fällen die Differenzierung zwischen pathologischen und physiologischen oder zumindest nicht malignen Mehrspeicherungen, wie beispielsweise inflammatorischem Gewebe, durch die exakte anatomische Zuordnung der Speicherung ermöglicht und somit zur Vermeidung potentiell falsch positiver Befunde beiträgt. Daher ist die enge Interaktion zwischen den beiden beteiligten Fachgebieten Nuklearmedizin und Radiologie und ein dadurch möglicher Zugewinn an diagnostischer Sicherheit essentiell.

Zusammenfassend lässt sich sowohl in der Mehrzahl verschiedener Studien, als auch in unserer Studie eine Überlegenheit der FDG PET im Vergleich zur konventionellen Diagnostik inklusive CT in der Detektion unbekannter Primärtumoren beschreiben. Bei CUP- Patienten könnte nach erfolgloser konventioneller Diagnostik die PET alle anderen vorgeschlagenen Untersuchungen ersetzen. Hierbei schließt sich die von Delgado-Bolton et al. (4) getroffene Aussage an: die FDG-PET, mit mittlerer Spezifität und hoher Sensitivität bei nur wenig falsch-negativen Ergebnissen, hat bei onkologischen Patienten, speziell in frühen Erkrankungsstadien große Bedeutung, da das therapeutische Konzept signifikant beeinflusst werden kann.

5.2.2 PET/CT im Vergleich zu PET und CT als Einzelmodalitäten

In den letzten 2 Jahrzehnten war die CT das diagnostische Mittel der Wahl im Staging onkologischer Patienten und um einen entsprechenden Therapieplan zu erstellen. Die CT vermag sowohl anatomische Veränderungen, als auch Unregelmäßigkeiten in der Kontrastmittelaufnahme, die auf eine pathologische Vaskularisierung hinweisen, darzustellen. Grenzen bestehen dabei in der Diagnostik von nicht vergrößerten pathologischen Veränderungen (zum Beispiel Lymphknoten) und von Läsionen, die sich von der umgebenden Struktur nicht ausreichend abheben.

In den letzten Jahren wurde zur Diagnostik und Therapiekontrolle von Tumorerkrankungen vermehrt die FDG-PET eingeführt. Anstatt ausschließlich anatomische Informationen zu liefern, vermag sie die Aufnahme und den Stoffwechsel von Glukose darzustellen. Die PET wird erfolgreich zur Detektion von Primärtumoren und zur Rezidivdiagnostik verwendet. Das größte Manko der PET in der Darstellung von Tumorerkrankungen ist das weitgehende Fehlen von anatomischen Informationen und die daraus resultierende Limitation, eine Läsion exakt zu lokalisieren.

Die simultane Akquisition beider Modalitäten verspricht die beste Methode zu sein, um beide Datensätze kombiniert zu nutzen. Versuche, die Datensätze von getrennt voneinander akquirierten PET und CT mittels Software zu fusionieren, lieferten vor allem in den zwerchfellnahen Körperabschnitten unbefriedigende Ergebnisse (42). Außerdem besteht in der PET/CT-Untersuchung die Möglichkeit, die jeweiligen Limitationen der Einzelmodalitäten gegenseitig auszugleichen. So ermöglicht die CT eine akkurate anatomische Lokalisation für die PET, während in der PET der fehlende funktionelle Aspekt der CT dargestellt wird. Zusätzlich wird die Dauer der PET- Untersuchung durch Kombination mit der CT um zirka 30% verringert, da hier die Schwächungskorrektur der PET auf der CT basiert (43).

Ziel unserer Studie war die Detektion von Primärtumoren beim CUP- Syndrom in der PET/CT, sowie der Vergleich zur PET beziehungsweise zur CT als Einzelmodalitäten.

In einer mit unserer Studie vergleichbaren Untersuchung durch Gutzeit et al. (44) mit 45 Patienten wurde ein Vorteil der PET/CT gegenüber den Einzelmodalitäten beschrieben. So konnten durch die PET/CT mehr Primärtumoren detektiert werden als in jeder anderen Untersuchungsmodalität oder im Vergleich Side-by-side von PET und CT, auch wenn die Differenz nach McNemar nicht signifikant war. In der PET/CT wurde in dieser Studie bei 15 Patienten (33%) der Primärtumor diagnostiziert, der dann später histologisch gesichert werden konnte. Weiterhin gab es in der PET/CT drei falsch-positive Ergebnisse (6,7%), wobei es sich in diesen Fällen um Infektionen handelte (Ösophagitis, Colitis und pulmonale Infektion) und nicht um maligne Veränderungen. Bei insgesamt 2 Patienten konnte mit keiner der 3 Modalitäten ein Primärtumor beschrieben werden, der später über andere diagnostische Verfahren verifiziert werden konnte. Dabei handelte es sich zum einen

um ein Mammakarzinom, das fälschlicherweise als axilläre Lymphknotenmetastase interpretiert wurde, zum anderen um ein Ösophaguskarzinom, das als zervikale Lymphknotenmetastase beschrieben wurde. Obwohl das Ergebnis nicht signifikant war, wird von Gutzeit et al. die PET/CT bei CUP als viel versprechende Alternative zu den separaten Modalitäten beschrieben. In der CT als Untersuchungsmethode konnten nur 8 Primärtumoren (17%) identifiziert werden, die PET brachte bei 11 Patienten (24%) eine richtige Diagnose, wobei man dieses Ergebnis in Verhältnis mit einer beträchtlichen Anzahl falsch-positiver Ergebnisse (13%) setzen muss. Die vielen falsch-positiven Ergebnisse konnten in dieser Studie durch die PET/CT-Fusion stark vermindert werden. Die Anzahl der falsch-positiven Ergebnisse der PET korreliert nicht mit unseren Ergebnissen. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz könnte eine sehr sensitive Befundung von Gutzeit et al. sein.

Eine andere Studie von Freudenberg et al. (45) untersuchte 21 CUP- Patienten mit zervikalen Lymphknotenmetastasen. Auch hier wurde die fusionierte PET/CT mit den Einzelmodalitäten verglichen. Mit der CT alleine wurden 5 (23%), mit der PET als Einzelmodalität 11 (52%) Primärtumoren detektiert. Bei beiden Untersuchungsmethoden waren jeweils 3 (14%) Ergebnisse falsch-positiv. Durch die fusionierte Methode konnten insgesamt 12 (57%) der Primärtumoren richtig diagnostiziert werden, während bei 9 (43%) Patienten der Primarius auch in der PET/CT unentdeckt blieb. In dieser Studie von Freudenberg war also ebenfalls nur der Unterschied zwischen den Einzelmodalitäten CT und PET/CT signifikant ($p=0,03$), während sich die Differenz von PET und PET/CT als nicht signifikant darstellt.

Der nur geringe Zugewinn der PET/CT im Vergleich zur PET als Einzelmodalität wird auch in unsere Ergebnisse gezeigt.

In einer Studie von Bar-Shalom et al. (30) wurde die klinische Leistungsfähigkeit der PET/CT bei onkologischen Patienten untersucht. Dabei zeigte sich ein eindeutiger Vorteil der PET/CT bei 204 Patienten mit insgesamt 586 suspekten Läsionen im Gegensatz zu den Einzelmodalitäten PET und CT. Die PET/CT verbesserte die diagnostische Aussagekraft von CT und PET bei 49% der Tumorpatienten. Der zusätzliche Nutzen der PET/CT zeigte sich bei der exakten Lokalisation und Interpretation suspekter Läsionen bei unterschiedlichsten Tumortypen und -

lokalisationen, als auch in verschiedenen Tumorstadien. Bei 14% der Patienten hatte die kombinierte PET/CT-Darstellung Einfluss auf das therapeutische Konzept.

In verschiedenen Studien zeigte die PET/CT viel versprechende Ergebnisse bezüglich der Genauigkeit in Diagnostik und Staging von onkologischen Krankheitsbildern verglichen mit CT oder PET. Allerdings ergaben die Untersuchungen bei CUP- Patienten wie auch in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen der PET als Einzelmodalität und der fusionierten PET/CT. Trotzdem wird bei den meisten Patienten mit unbekanntem Primärtumor nach negativer konventioneller Diagnostik häufig sowohl eine CT, als auch eine PET durchgeführt. In diesen Fällen wäre primär eine kombinierte Untersuchung mit der PET/CT sicher sinnvoll, da trotz fehlender Signifikanz in den meisten Fällen mehr Primärtumoren über die fusionierte Untersuchungsmethode gefunden werden konnten.

5.2.3 PET/CT im Vergleich zu Side-by-Side PET und CT bzw. Softwarefusion

Bereits in den Anfängen der PET-Nutzung in der Tumordiagnostik wurden die Vorteile einer Kombination von PET und CT beziehungsweise Magnetresonanztomographie erkannt. Ergebnisse in initialen Studien zeigten, dass insbesondere in der Detektion von nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen und mediastinaler Lymphknotenmetastasen durch die Koregistrierung von PET und CT über eine Softwarefusion genauere Aussagen getroffen werden können (43). Allerdings stellt sich die Fusion dieser unterschiedlichen Datensätze über Softwareprogramme als technisch kompliziert, fehleranfällig und in der klinischen Routine zu zeitaufwendig dar.

Vorteile der kombinierten PET/CT- Bildgebung sind genaue anatomische Lokalisation der pathologischen Läsion, gesteigertes Vertrauen in die Befundung und die Zeit- und Aufwandsparnis. Durch die PET/CT wird die Genauigkeit des Stagings sowohl im Vergleich mit der PET für sich, als auch mit visuell korrelierten PET und CT- Bildern, die aus unterschiedlichen Untersuchungen nebeneinander interpretiert werden, weiter verbessert.

Reinartz et al. (25) fanden in einer Studie mit 328 Patienten, die an unterschiedlichen onkologischen Erkrankungen litten, heraus, dass in 42% der Fälle das kombinierte Auswerten von PET und CT side-by-side entscheidend für die korrekte

Diagnosestellung war. Trotzdem hätte bei 6,7% der Patienten eine kombinierte PET/CT zusätzlich zu einer Reduktion des Aufwandes weitere Informationen erbringen können. Bei diesen Patienten war die betreffende Läsion entweder nicht auf den Aufnahmen der CT enthalten, oder sie wiesen kein morphologisches Korrelat auf. Ein zusätzlicher Informationsgewinn bei über 6% der Patienten kann durchaus als beträchtlich angesehen werden.

In einer Studie von Antoch et al. (24) konnte bei 260 gemischten onkologischen Patienten eine signifikant genauere TNM-Stadieneinteilung in der PET/CT im Vergleich zu side-by-side ausgewerteten PET- und CT-Bildern gezeigt werden. Bei 6% wurde das therapeutische Konzept verändert.

Auch in der PET/CT- Studie von Gutzeit et al. (44) konnte bei der Diagnostik von CUP- Patienten in der PET/CT eine höhere Anzahl richtig-positiver Ergebnisse erzielt werden als in der side-by-side-Betrachtung von PET und CT-Bildern: im PET/CT wurden 33% der Primärtumore richtig detektiert, während das Auswerten der PET und CT-Bilder nebeneinander in 29% ein richtiges Ergebnis brachte.

Bei Patienten ohne vorherige CT ist der Vorteil der PET/CT unumstritten. Die retrospektive Fusion bei bereits vorhandenem CT ist zwar arbeitsintensiv und weniger exakt als die PET/CT, es sollte dennoch immer diskutiert werden, ob aus ökonomischen und aus Gründen des Strahlenschutzes ein erneutes CT im Rahmen der PET/CT notwendig ist, oder ob nicht eine alleinige, ggf. kombiniert mit einer low dose-CT zur Schwächungskorrektur und Lokalisationsdiagnostik PET ausreichend ist.

Folgerichtig stellen kombinierte PET/CT inzwischen den Standard dar und haben stand alone PET Scanner in Gänze abgelöst.

5.2.4 PET/CT im Vergleich zur Ganzkörper- MRT

Bisher gibt es nur wenige Studien, in denen die diagnostische Genauigkeit von Ganzkörper- MRT und PET/CT miteinander verglichen wurden. Studien, die dabei das CUP-Syndrom beleuchten, liegen bisher nicht vor.

In einer Studie von Antoch et al. (39) wurden Ganzkörper- MRT und PET/CT bei 98 Patienten bezüglich der Einteilung unterschiedlicher onkologischer Tumorentitäten in das TNM- Stadium verglichen. Die PET/CT wurde hierbei resümierend als mögliche Methode der Wahl zum Ganzkörper-Staging empfohlen. Sie erwies sich der MRT bei

der Beurteilung des T-Stadiums (PET/CT:80%, MRT:52%) und des N-Stadiums (PET/CT:93%, MRT:79%) überlegen. Bei der Untersuchung des M-Stadiums lieferten beide Methoden vergleichbar genaue Bilder (PET:94%, MRT:93%). Die Aussagekraft dieser Studie wird allerdings dadurch eingeschränkt, dass ein großer Anteil von Bronchialkarzinomen eingeschlossen wurde, die anerkanntermaßen in der CT besser diagnostiziert werden.

Die Studie von Schmidt et al. (46) vergleicht die Genauigkeit eines hochauflösenden Ganzkörper- MRT (32-Kanal-System mit FOV(field of view) von 205cm, sowie einem frei beweglichen Tisch, der alle Patienten von Kopf bis Fuß in einem Untersuchungsgang erfasst) mit einem zeitnah dazu angefertigten PET/CT. 20 Patienten mit unterschiedlichen onkologischen Krankheitsbildern wurden untersucht. Es konnten von insgesamt 140 in der PET/CT diagnostizierten Tumormanifestationen 124 in der MRT identifiziert werden. Dies entspricht einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 86% für die MRT. Bezüglich der Detektion pathologischer Lymphknoten war die Sensitivität für die MRT 83% bei einer Spezifität von 86%. Fazit der Studie war, dass die Ganzkörper- MRT eine viel versprechende Methode für den Nachweis maligner Tumoren und Fernmetastasen ist, die Sensitivität in der Detektion von Lymphknotenmetastasen jedoch eingeschränkt ist.

Eine weitere Studie, die die Ganzkörper-MRT mit der FDG PET/CT bei 135 Patienten zum Staging vor einer lokalen Therapie von Lebermetastasen, der selektiven interene Radiotherapie, verglichen hat, bestätigt im Wesentlichen obig beschriebene Ergebnisse (47). Die PET/CT wies eine etwas höhere Sensitivität (94%) in der Diagnose extrahepatischer Metastasen auf, als die MRT (91%). Falsch positive Diagnosen wurden in beiden Modalitäten nur bei jeweils einem Patienten erhoben.

Kontraindikationen für MRT-Untersuchungen sind die meisten Herzschrittmacher, metallischen Implantate und Intrauterinpressare. Auch in der MRT können anaphylaktische Reaktionen auf das Kontrastmittel auftreten, wenn dies auch seltener der Fall ist als in der CT. In den Untersuchungszeiten ergaben sich bei PET/CT und MRT keine wesentlichen Unterschiede. Die Ganzkörper- MRT kann bei Patienten mit jodbasierter Kontrastmittelallergie oder Niereninsuffizienz als Alternative zur PET/CT als Methode der Wahl im onkologischen Staging angesehen werden.

5.3 Detektion von Metastasen in der PET/CT im Vergleich zu CT und PET als Einzelmodalitäten

5.3.1 Ossäre Metastasen

Knochenmetastasen als sekundäre Knochentumoren befallen bevorzugt das Achsenskelett (in etwa 60% die Lendenwirbelsäule), die Femora, Rippen oder die Schädelkalotte (48). Weiterhin ist eine Differenzierung zwischen osteoblastischen und osteolytischen Metastasen notwendig, da die Läsionen je nach diagnostischer Methode unterschiedlich sensitiv detektiert werden können. Bei osteolytischen Metastasen ist häufig der Serum-Kalziumspiegel erhöht, da Osteoklasten-stimulierende Faktoren freigesetzt werden, wobei die alkalische Phosphatase kaum erhöht ist. Im Gegensatz dazu findet sich bei osteoblastischen Metastasen durch Osteoblasten-stimulierende Faktoren regelhaft eine Erniedrigung der Serum-Kalziumspiegel bei einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Klinisch treten Knochenmetastasen häufig durch Lokalschmerz oder Spontanfraktur in Erscheinung. Während sich Knochenmetastasen radiologisch als Aufhellungszonen mit Kortikalisdurchbruch und Weichteilinfiltration zeigen, ist die sichere Detektion in der PET nur bei osteolytischen oder gemischt osteolytisch - osteoblastischen Metastasen möglich, da osteoblastische Metastasen häufig keinen erhöhten Glukosemetabolismus aufweisen (49). Die direkte Visualisierung anatomischer Veränderungen ist in CT oder MRT am besten möglich (50).

In unserer Studie kann eine Überlegenheit der PET gegenüber der CT beschrieben werden, wobei die PET/CT-Fusion einen weiteren diagnostischen Zugewinn bedeutet. So wurden in der CT 8 und in der PET 13 Metastasen detektiert, wobei die PET/CT insgesamt 17 Metastasen aufzeigte. Dieser Vorteil konnte vor allem bei Wirbelsäulen-, Rippen- und Extremitätenmetastasen beschrieben werden. Durch die Fusion kann also eine insgesamt größere diagnostische Sicherheit erzielt werden und eine PET/CT- Untersuchung als Ganzkörper-Staging hat sich nach unseren Ergebnissen zur Diagnose ossärer Filiae bewährt, was sich auch in einer aktuellen Meta-Analyse bestätigt (51).

Die Skelettszintigraphie bildet den erhöhten metabolischen Knochenumsatz in der Umgebung einer Metastase ab, der die Reaktion der Osteoblasten auf die Knochenzerstörung bedeutet. Das heißt, der Metabolismus des Knochens wird

indirekt dargestellt. In der PET wird auch eine Knochenmarkbeteiligung bei möglicherweise negativer Skelettszintigraphie detektiert. Andererseits werden sklerotische Metastasen in der PET im Gegensatz zur Skelettszintigraphie häufig falsch negativ gewertet (49, 52). Neben der FDG-PET kann zur Darstellung des Knochens auch eine ^{18}F -PET durchgeführt werden, wobei ^{18}F ein knochenspezifischer Tracer ist (53).

Bei falsch positiv gewerteten Knochenbefunden handelt es sich häufig um degenerative Läsionen, die bei älteren Patientinnen regelmäßig zu finden sind. Weiterführende Bildgebung, wobei oft eine konventionelle Röntgenaufnahme ausreichend ist, kann darüber Aufschluss geben.

5.3.2 Pulmonale Metastasen

Von insgesamt 14 Lungenmetastasen bei 8 Patienten erkannte die PET/CT alle und die CT als Einzelmodalität immerhin 12 Metastasen bei 7 Patienten. In der PET konnten nur 8 Metastasen bei 6 Patienten beschrieben werden. Die CT entdeckte einen größeren Anteil pulmonaler Metastasen als die PET als Einzelmodalität, allerdings erweist sich diese Methode häufig als unzuverlässig in der sicheren Differenzierung zwischen benignen und malignen Lungenrundherden, was ein Overstaging nach sich ziehen kann. Die PET als Einzelmodalität zeigt dahingegen Nachteile bei Lungenfiliae kleiner 5mm, da die PET ein geringeres Auflösungsvermögen hat. Ein Grund dafür ist auch die Verteilung des Strahlungssignals durch die Atembewegungen. Daher wird nach Beyer et al ein Atemprotokoll mit Gating als unerlässlich angesehen, da in 98% der Fälle ohne Atemprotokoll Artefakte durch Atembewegungen entstehen (42).

Pastorino et al zeigte eine verbesserte Genauigkeit bei der synergistischen Nutzung von PET- und CT-Bildgebung bei Patienten mit pulmonalen Läsionen unklarer Dignität (54). Und auch in unserer Studie zeigt die PET/CT das beste Ergebnis und ist somit bei einem Ganzkörper-Staging als nützlich anzusehen.

Aktuelle Studien konnten hinreichend die deutliche Erhöhung der Spezifität der CT in der Diagnose unklarer Lungenrundherde durch die zusätzliche metabolische Information der FDG PET zeigen (55-57).

5.3.3 Lymphknotenmetastasen

In unserer Studie konnte durch PET und PET/CT ein weitaus größerer Anteil an Lymphknotenmetastasen detektiert werden, als durch die CT als Einzelmodalität.

Dies kann mit der Tatsache erklärt werden, dass sich die CT-Befundung in diesem Bereich allein auf die Größe oder anatomische Besonderheiten wie zu Beispiel zentrale Nekrosen stützt, und somit metastasierte Lymphknoten normaler Größe und Anatomie nicht detektiert werden (24).

In der PET als Einzelmodalität wurde im Gegensatz zur CT und PET/CT eine erhebliche Anzahl von Mehrspeicherungen als falsch positive Metastasen interpretiert. Meist waren hierbei fokale FDG-Speicherungen im Fettgewebe lokalisiert und waren somit als Aktivität von braunem Fettgewebe zu interpretieren, einer bereits bekannten Fehlerquelle in der Interpretation von PET Daten (58).

Prinzipiell kann durch Entzündungsprozesse eine Vergrößerung der Lymphknoten in der CT als falsch positiv interpretiert werden, während durch eine Größe unterhalb der PET-Auflösungsgrenze bei Mikrometastasierung falsch negative Befunde zustande kommen.

5.3.4 Lebermetastasen

Bei der Detektion von hepatischen Metastasen gab es einen diagnostischen Vorteil der CT gegenüber der PET. Es kam in der CT im Gegensatz zu PET und PET/CT in einem Fall zu einem falsch positiven Ergebnis. In der CT besteht zusätzlich die Schwierigkeit, insbesondere bei vorbehandelten Patienten, Leberläsionen in ihrer Dignität sicher zu beurteilen. Die in der PET nicht nachgewiesenen hepatischen Metastasen waren meist kleiner als 1 cm. Daher könnten die Metastasen zum einen aufgrund von atembedingten Bewegungsunschärfen in der PET keinen malignomsuspekten Glukosemetabolismus aufweisen (59), zum anderen weist die Leber bereits physiologische einen verhältnismäßig hohen Metabolismus auf. Auch in der Literatur wird die Detektion von Lebermetastasen mittels PET kontrovers diskutiert, da in der Leber als vermehrt FDG speicherndes Organ und zusätzlichen Atmungs-bedingten Artefakten in der PET fokale Mehrspeicherungen kaschiert werden können (42). Insgesamt sind also weder CT noch PET als Einzelmodalitäten optimal einzuschätzen, allerdings können durch Fusion der Methoden die Vorteile beider Geräte ausgenutzt werden.

5.4 Kritische Analyse der Studienführung

5.4.1 Limitationen der Studie

In unserer Studie wurden die bereits zum Untersuchungszeitpunkt abgelaufenen Therapien nicht berücksichtigt. Einige Patienten durchliefen vor der PET/CT-Untersuchung bereits eine Chemo- und/oder Strahlentherapie. Im Falle eines Behandlungserfolges könnten dann sowohl Metastasen als auch der Primärtumor selbst nicht mehr detektierbar sein.

Weiterhin ist auch die Bewertung der im weiteren Verlauf in einer Nachsorgeuntersuchung detektierten Primärtumore schwierig. Dabei kann nicht sicher differenziert werden, ob der Primarius bereits zum Zeitpunkt der Untersuchung unserer Studie vorhanden war und nur aufgrund mangelnder Gerätesensitivität nicht detektiert wurde, oder ob der Tumor durch ein rasches Wachstum erst zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung makroskopisch nachweisbar war. Dieses Phänomen entspricht dem so genannten length-time-bias. In unserer Studie sind dabei vier Patienten zu benennen (9%). Im ersten Fall handelte es sich um eine 58-jährige Patientin, bei der sechs Wochen nach der PET/CT-Untersuchung in einem CT des Schädels ein Tonsillenkarzinom beschrieben werden konnte. Im zweiten Fall wurde bei einer 67-jährigen Patientin in einer Nachuntersuchung 3 Monate nach der PET/CT-Untersuchung ein primäres großzelliges Bronchialkarzinom diagnostiziert. Und auch im dritten Fall handelte es sich um ein großzelliges Bronchialkarzinom, dass in einer nachfolgenden CT-Thorax-Untersuchung bei einer 42-jährigen Patientin detektiert wurde. Im vierten Fall ist ein Plattenepithelkarzinom des Hypopharynx bei einem 52-jährigen männlichen Patienten, das ungefähr 6 Monate nach unserer Studie mittels eines weiteren PET/CT detektiert wurde, zu benennen. Interessanterweise hatten alle vier Patienten (im Durchschnitt 1,25 Voruntersuchungen) deutlich weniger Voruntersuchungen, als die restlichen Patienten (im Durchschnitt 4,7 Voruntersuchungen).

5.4.2 Einfluss der Voruntersuchungen auf das Ergebnis der Studie

Die in unsere Studie eingeschlossenen Patienten durchliefen im Durchschnitt 4,1 Voruntersuchungen vor Durchführung der PET/CT-Untersuchungen. Es existiert ein Zusammenhang zwischen einem Nachweis von Primärtumoren und der Anzahl der vorher durchgeführten Untersuchungen. Patienten, bei denen der Primarius mittels

PET/CT diagnostiziert wurde, hatten im Durchschnitt 3,8 Voruntersuchungen, während die Patienten mit weiterhin unbekanntem Primärtumor mit 4,7 Untersuchungen vor Studienbeginn eine höhere Anzahl aufwiesen. Mit der Anzahl an negativen Untersuchungen vermindert sich also bei CUP-Patienten die Wahrscheinlichkeit, in einer nachfolgenden Diagnostik den primären Tumor zu identifizieren. Diese Tatsache kann auch eine mögliche Erklärung für die relativ geringe Sensitivität in unserer Studie verglichen mit vielen anderen publizierten Ergebnissen darstellen. Leider geben diese Studien keine Auskunft über das Ausmaß der vorhergehenden Untersuchungen, sondern stellen lediglich fest, dass in den vorhergehenden Untersuchungen kein Nachweis des Primärtumors gelang. Obwohl diese Aussage banal erscheinen mag, wurde bisher keine dahingehende Untersuchung durchgeführt.

5.4.3 Allgemeine Problematik in der Diagnostik des CUP- Syndroms

Auch nach umfangreichster diagnostischer Aufarbeitung des CUP- Syndroms ist die Erfolgsrate zur Auffindung von Primärtumoren relativ klein. Nur bei 15-30% der CUP-Patienten wird der Primärtumor zu Lebzeiten identifiziert. Aus Autopsiedaten geht hervor, dass bei fast 20% der obduzierten CUP- Fälle der Primarius auch nach dem Tod nicht gefunden werden kann (2).

Pathogenetische Grundlagen könnten dafür verantwortlich sein, dass der Primärtumor bei CUP- Patienten zu Lebzeiten und sogar post mortem in so vielen Fällen nicht aufgefunden werden kann. Aktuell werden unterschiedliche Erklärungen herangezogen, um zu versuchen die heterogene Gruppe des CUP- Syndrom zu beschreiben und einzuteilen. Dabei bleibt unklar, ob das CUP eine eigene biologische Entität mit gesonderten genetischen und phänotypischen Eigenschaften ist, oder ob es sich lediglich um eine Erkrankung handelt, die sich klinisch als identifizierte Metastase ohne auffindbaren Primärtumor darstellt. Die Zellen des zu implizierenden Primärtumors verfügen offenbar über eine genetische Signatur, die sie von diagnostizierbaren Primärtumoren unterscheiden. Dadurch werden eine sehr frühzeitige Metastasierung und Dissemination, eine rasche Proliferation sowie ungewöhnliche Metastasierungswege ermöglicht. Als Beispiel für eine atypische Metastasierung ist das Prostatakarzinom anzuführen, das als CUP- Syndrom überwiegend in Lunge und Leber metastasiert, wohingegen das „normale“ Prostatakarzinom hauptsächlich Lymphknoten- und Knochenmetastasen bildet (11).

Es sind also wahrscheinlich ungewöhnliche genetische Veränderungen, die das Krankheitsbild einerseits zu einem eigenständigen Syndrom machen, und die andererseits erfordern, dass bei der Diagnostik und Therapie von den in der Onkologie üblichen Strategien abzuweichen ist.

Auch in Studien, die sich mit der Diagnostik des CUP- Syndroms befassen, muss bei der Interpretation und Diskussion der Ergebnisse immer das charakteristische Verhalten dieser speziellen onkologischen Erkrankung mit einfließen. Da wie bereits oben erwähnt selbst nach Obduktion von CUP- Patienten nicht alle Primärtumoren identifiziert werden können, muss davon ausgegangen werden, dass auch durch fortschrittlichste diagnostische Methoden wie dem PET/CT nur eine begrenzte Anzahl der Primarien detektiert werden kann.

Sobald der Primärtumor bei einem Patienten gefunden wird, wird der Patient nicht mehr in die Gruppe des CUP- Syndroms, sondern nach dem entsprechenden onkologischen Krankheitsbild eingeteilt. Die Prognose ist dann abhängig von der Art des Tumors und des Stadiums zum Diagnosezeitpunkt, und die Patienten können nach dem entsprechenden Therapieschema behandelt werden.

6. Zusammenfassung

Beim CUP-Syndrom handelt es sich definitionsgemäß um das Vorhandensein von Metastasen mit unklarem Ursprungstumor. In der Krebsstatistik wird das CUP zu den siebt- bis achthäufigsten Tumoren der Welt gerechnet. In der Prognose und Therapie des CUP-Syndroms spielt die Detektion des Primärtumors eine entscheidende Rolle.

In unserer Studie mit 43 Patienten wurde die Wertigkeit der PET/CT in der Detektion des Primärtumors beim CUP-Syndrom im Vergleich zu PET und CT als Einzelmodalitäten evaluiert.

Indikation für die PET/CT war die histologische Sicherung mindestens einer Metastase, wobei der Primärtumor trotz teils intensiver klinischer und apparativer Diagnostik bis zum Studienbeginn nicht aufgefunden werden konnte.

Dabei wurden 3 (7%) Primärtumore in der CT und 9 (21%) Primärtumoren in der PET jeweils als Einzelmodalitäten diagnostiziert. Die kombinierte PET/CT- Untersuchung detektierte 10 (23%) Primärtumoren. Alle Befunde der CT wurden auch in PET und PET/CT beschrieben.

Für die Bestimmung der Signifikanz des Unterschiedes in der Detektion des Primarius der unterschiedlichen Modalitäten im Vergleich wurden die Ergebnisse nach dem Test nach McNemar evaluiert. Die Sensitivität bezüglich der Primärtumoridentifizierung der 43 Patienten in der CT im Vergleich zur PET ergab einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$). Auch der Unterschied zwischen CT und PET/CT in Bezug auf die Primärtumorfindung ist signifikant. ($p < 0,05$). Zwischen PET und PET/CT ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,50$).

7. Literaturverzeichnis

1. Pavlidis N, Fizazi K. Cancer of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;54:243-250.
2. Le Chevalier T, Cvitkovic E, Caille P, et al. Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Intern Med*. 1988;148:2035-2039.
3. Jordan WE, 3rd, Shildt RA. Adenocarcinoma of unknown primary site. The Brooke Army Medical Center experience. *Cancer*. 1985;55:857-860.
4. Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gonzalez-Mate A, Carreras JL. Meta-analysis of the performance of 18F-FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. *J Nucl Med*. 2003;44:1301-1314.
5. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer*. 2003;39:1990-2005.
6. Parkin DM, Muir CS. Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Publ*. 1992:45-173.
7. Haas I, Hoffmann TK, Engers R, Ganzer U. Diagnostic strategies in cervical carcinoma of an unknown primary (CUP). *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2002;259:325-333.
8. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 22 Suppl 6:vi64-68.
9. Levi F, Te VC, Erler G, Randimbison L, La Vecchia C. Epidemiology of unknown primary tumours. *Eur J Cancer*. 2002;38:1810-1812.
10. Greco FA. Cancer of unknown primary site. In: Hellmann S, Rosenberg, S. A., ed. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Vol 4. Philadelphia: Lippincott; 1997:2423-2443
11. Krementz ET, Cerise EJ, Foster DS, Morgan LR, Jr. Metastases of undetermined source. *Curr Probl Cancer*. 1979;4:4-37.
12. Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;69:271-278.
13. Briasoulis E, Tsokos M, Fountzilas G, et al. Bcl2 and p53 protein expression in metastatic carcinoma of unknown primary origin: biological and clinical implications. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Anticancer Res*. 1998;18:1907-1914.

14. Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J, Irwin LE, Bateman JR, Wolf RM. Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol.* 1977;4:53-58.
15. Waltonen JD, Ozer E, Hall NC, Schuller DE, Agrawal A. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: evolution and efficacy of the modern workup. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135:1024-1029.
16. Bar-Eli M, Abbruzzese JL, Lee-Jackson D, Frost P. p53 gene mutation spectrum in human unknown primary tumors. *Anticancer Res.* 1993;13:1619-1623.
17. Pavlidis N, Briassoulis E, Bai M, Fountzilas G, Agnantis N. Overexpression of C-myc, Ras and C-erbB-2 oncoproteins in carcinoma of unknown primary origin. *Anticancer Res.* 1995;15:2563-2567.
18. Karavasilis V, Malamou-Mitsi V, Briassoulis E, et al. Angiogenesis in cancer of unknown primary: clinicopathological study of CD34, VEGF and TSP-1. *BMC Cancer.* 2005;5:25.
19. Tot T. Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers: usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer.* 2002;38:758-763.
20. Culine S, Kramar A, Saghatchian M, et al. Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site. *J Clin Oncol.* 2002;20:4679-4683.
21. Shildt RA, Kennedy PS, Chen TT, Athens JW, O'Bryan RM, Balcerzak SP. Management of patients with metastatic adenocarcinoma of unknown origin: a Southwest Oncology Group study. *Cancer Treat Rep.* 1983;67:77-79.
22. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, Frost P. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol.* 1994;12:1272-1280.
23. Geworski L. *Vorraussetzungen für die Quantifizierung in der Emissions-Tomographie.* Berlin: Universitätsklinikum Charite, Humboldt-Universität 2004.
24. Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, et al. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol.* 2004;22:4357-4368.
25. Reinartz P, Wieres FJ, Schneider W, Schur A, Buell U. Side-by-side reading of PET and CT scans in oncology: which patients might profit from integrated PET/CT? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:1456-1461.
26. Bücheler E, Lackner, K. J., Thelen, M. *Einführung in die Radiologie Diagnostik und Interventionen:* Georg Thieme Verlag; 2006.

27. Pavlidis N, Pentheroudakis G, Plataniotis G. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary site: a favourable prognosis subset of patients with CUP. *Clin Transl Oncol*. 2009;11:340-348.
28. Hauswald H, Lindel K, Rochet N, Debus J, Harms W. Surgery with complete resection improves survival in radiooncologically treated patients with cervical lymph node metastases from cancer of unknown primary. *Strahlenther Onkol*. 2008;184:150-156.
29. Kwee TC, Kwee RM. Combined FDG-PET/CT for the detection of unknown primary tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2009;19:731-744.
30. Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med*. 2003;44:1200-1209.
31. Maldonado A, Sancho F, Calvo FA, et al. The Role of FDG-PET in Diagnosing Suspected Tumor Recurrence Based on Increased Levels of Plasma Markers. *Clin Positron Imaging*. 1998;1:246.
32. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kroger S, et al. FDG PET detection of unknown primary tumors. *J Nucl Med*. 2000;41:816-822.
33. Alberini JL, Belhocine T, Hustinx R, Daenen F, Rigo P. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose in patients with metastases of unknown primary tumours (CUP syndrome). *Nucl Med Commun*. 2003;24:1081-1086.
34. Fencel P, Belohlavek O, Skopalova M, Jaruskova M, Kantorova I, Simonova K. Prognostic and diagnostic accuracy of [18F]FDG-PET/CT in 190 patients with carcinoma of unknown primary. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1783-1792.
35. Kole AC, Nieweg OE, Pruim J, et al. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer*. 1998;82:1160-1166.
36. Moller AK, Loft A, Berthelsen AK, et al. A prospective comparison of 18F-FDG PET/CT and CT as diagnostic tools to identify the primary tumor site in patients with extracervical carcinoma of unknown primary site. *The oncologist*. 2012;17:1146-1154.
37. Pak K, Kim SJ, Kim IJ, et al. Clinical implication of (18)F-FDG PET/CT in carcinoma of unknown primary. *Neoplasma*. 2011;58:135-139.
38. Greven KM, Keyes JW, Jr., Williams DW, 3rd, McGuirt WF, Joyce WT, 3rd. Occult primary tumors of the head and neck: lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Cancer*. 1999;86:114-118.
39. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, et al. Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. *Jama*. 2003;290:3199-3206.
40. Haug AR, Schmidt GP, Klingenstein A, et al. F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of breast cancer with elevated levels of tumor markers. *J Comput Assist Tomogr*. 2007;31:629-34.

41. Antoch G, Forsting M. [How much CT does PET/CT need?]. *Nuklearmedizin*. 2004;43:141-142.
42. Beyer T, Antoch G, Blodgett T, Freudenberg LF, Akhurst T, Mueller S. Dual-modality PET/CT imaging: the effect of respiratory motion on combined image quality in clinical oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:588-596.
43. Beyer T, Townsend DW, Blodgett TM. Dual-modality PET/CT tomography for clinical oncology. *Q J Nucl Med*. 2002;46:24-34.
44. Gutzeit A, Antoch G, Kuhl H, et al. Unknown primary tumors: detection with dual-modality PET/CT--initial experience. *Radiology*. 2005;234:227-234.
45. Freudenberg LS, Fischer M, Antoch G, et al. Dual modality of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in patients with cervical carcinoma of unknown primary. *Med Princ Pract*. 2005;14:155-160.
46. Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Tiling R, Hahn K, Reiser MF, Schoenberg SO. [Comparison of high resolution whole-body MRI using parallel imaging and PET-CT. First experiences with a 32-channel MRI system]. *Radiologe*. 2004;44:889-898.
47. Schmidt GP, Paprottka P, Jakobs TF, et al. FDG-PET-CT and whole-body MRI for triage in patients planned for radioembolisation therapy. *European journal of radiology*. 2012;81:e269-276.
48. Hübner G, Wildfang I, Schmoll HJ. Metastasen bei unbekanntem Primärtumor - CUP-Syndrom. In: Hübner G, Höffken K, Possinger K, eds. *Kompendium Internistische Onkologie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1999:2137-2182.
49. Uchida K, Nakajima H, Miyazaki T, et al. (18)F-FDG PET/CT for Diagnosis of Osteosclerotic and Osteolytic Vertebral Metastatic Lesions: Comparison with Bone Scintigraphy. *Asian spine journal*. 2013;7:96-103.
50. Schmidt GP, Schoenberg SO, Schmid R, et al. Screening for bone metastases: whole-body MRI using a 32-channel system versus dual-modality PET-CT. *Eur Radiol*. 2007;17:939-949.
51. Rong J, Wang S, Ding Q, Yun M, Zheng Z, Ye S. Comparison of (18)FDG PET-CT and bone scintigraphy for detection of bone metastases in breast cancer patients. A meta-analysis. *Surgical oncology*. 2013;22:86-91.
52. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol*. 1998;16:3375-3379.
53. Chakraborty D, Bhattacharya A, Mete UK, Mittal BR. Comparison of 18F Fluoride PET/CT and 99mTc-MDP Bone Scan in the Detection of Skeletal Metastases in Urinary Bladder Carcinoma. *Clinical nuclear medicine*. 2013.

54. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet*. 2003;362:593-597.
55. Pegna AL, Picozzi G, Falaschi F, et al. Four-Year Results of Low-Dose CT Screening and Nodule Management in the ITALUNG Trial. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2013;8:866-875.
56. Schillaci O, Travascio L, Bolacchi F, et al. Accuracy of early and delayed FDG PET-CT and of contrast-enhanced CT in the evaluation of lung nodules: a preliminary study on 30 patients. *La Radiologia medica*. 2009;114:890-906.
57. Evangelista L, Panunzio A, Cervino AR, et al. Indeterminate pulmonary nodules on CT images in breast cancer patient: the additional value of 18F-FDG PET/CT. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2012;56:417-424.
58. Persichetti A, Sciuto R, Rea S, et al. Prevalence, mass, and glucose-uptake activity of (1)(8)F-FDG-detected brown adipose tissue in humans living in a temperate zone of Italy. *PloS one*. 2013;8:e63391.
59. Hassler S, Hubele F, Constantinesco A, Goetz C. Comparing Respiratory Gated With Delayed Scans in the Detection of Colorectal Carcinoma Hepatic and Pulmonary Metastases With 18F-FDG PET-CT. *Clinical nuclear medicine*. 2013.

8. Anhang

8.1 Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Reinhold Tiling für die Überlassung des Themas, die Durchsicht des Manuskripts und seine hilfreichen Anregungen bedanken.

Meinem Mann danke ich für seine große und liebevolle Unterstützung und Geduld bei der Entstehung und Korrektur der Arbeit.

Von Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken. Durch ihre Unterstützung haben sie mir meinen Werdegang und die Entstehung dieser Arbeit erst ermöglicht. Spezieller Dank gilt meiner Mutter für ihre Mithilfe bei der Korrektur der Arbeit.

Eidesstattliche Versicherung

HAUG, Claudia Esther

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Wertigkeit der FDG PET/CT in der Primärtumorsuche beim CUP-Syndrom

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Wien, 17.10. 2014

Ort, Datum